

Université de Montréal

Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* :
un nouvel effet fondateur canadien-français

Par Antoine Duquette, MD

Département de physiologie
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise en sciences neurologiques

Février 2005

© Antoine Duquette, 2005



W

4

U58

2005

V. 138

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* :
un nouvel effet fondateur canadien-français

présenté par :

Antoine Duquette, MD

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Allan M. Smith
président-rapporteur

Bernard Brais
directeur de recherche

Guy A. Rouleau
membre du jury

Résumé français

Senataxin est le gène muté dans l'ataxie récessive avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2) qui est caractérisée par une ataxie, une apraxie oculomotrice et une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine. Dans cette étude, nous avons recruté et évalué 24 patients ataxiques appartenant à 10 familles canadiennes-françaises. Tous les cas présentent un phénotype homogène qui consiste en une ataxie progressive à laquelle sont associés dysarthrie, mouvements saccadés de poursuite oculaire, amyotrophie distale, neuropathie sensitivo-motrice et augmentation de l'alpha-fœtoprotéine mais sans apraxie oculomotrice. Nous avons identifié un déséquilibre de liaison pour des marqueurs du locus AOA2 sur le chromosome 9q34 (LOD score maximal de 9,86). L'analyse des haplotypes des chromosomes porteurs nous a permis d'établir la présence d'une mutation fréquente et de trois mutations rares dans la cohorte canadienne-française. L'étude initiale de l'intervalle candidat n'a pas permis d'identifier les mutations. Quatre mutations ont été finalement décrites dans le gène *senataxin* incluant deux nouvelles substitutions. La mutation la plus fréquente, L1976R, est partagée par 17 des 20 (85%) chromosomes porteurs. L'étude de cette grande cohorte canadienne-française nous aide à mieux définir la présentation clinique et l'histoire naturelle de cette ataxie à effet fondateur au Québec et suggère qu'il n'y a pas de différence majeure entre les phénotypes selon les mutations présentes.



Mots clés français

Génétique, ataxie cérébelleuse, effet fondateur, étude de liaison, *senataxin*, neuropathie périphérique, alpha-fœtoprotéine, Québec, autosomique récessive

English summary

Senataxin was recently identified as the mutated gene in recessive ataxia-oculomotor apraxia 2 (AOA2) which is characterized by ataxia, oculomotor apraxia and elevated alpha-fetoprotein. In this study we recruited and evaluated 24 ataxic patients from 10 french-canadian families. All cases have a homogeneous phenotype consisting of a progressive ataxia associated with dysarthria, saccadic ocular pursuit, distal amyotrophy, sensory and motor neuropathy and elevated alpha-fetoprotein but absence of oculomotor apraxia. We observed linkage disequilibrium with markers in the AOA2 locus on chromosome 9q34 (maximum LOD score 9.86). Haplotype analysis established that we should find one frequent and three rare mutations in the french-canadian population. We were not able to identify mutations during the initial screening of the candidate interval. Four mutations were eventually described in *senataxin* including two novel missense mutations. The common L1976R mutation is shared by 17 of the 20 (85%) carrier chromosomes. The study of this large french-canadian cohort better defines the clinical presentation and evolution of this ataxia associated with a Quebec founder effect and does not show major differences in phenotype from one mutation to another.

English keywords

Keywords : Genetics, cerebellar ataxia, founder effect, linkage, *senataxin*, peripheral neuropathy, alpha-fetoprotein, Quebec, autosomal recessive

Table des matières

RÉSUMÉ FRANÇAIS	II
MOTS CLÉS FRANÇAIS	III
ENGLISH SUMMARY	IV
ENGLISH KEYWORDS	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS	XII
DÉDICACE	XV
REMERCIEMENTS	XVI
AVANT-PROPOS	XVII
INTRODUCTION	1
Ataxies : aspects cliniques	2
Ataxies héréditaires	2

Ataxies autosomiques dominantes	3
Ataxies autosomiques récessives	6
Ataxies présentes au Québec	6
Ataxie-télangiectasie et phénotypes apparentés	8
Mécanismes moléculaires dans les ataxies héréditaires	12
Toxicité polyglutamine	12
Stress oxydatif	13
Défaut de réparation de l'ADN	14
Spécificité de l'atteinte neuronale dans les ataxies héréditaires	17
Cervelet comme base anatomique des ataxies héréditaires	19
Afférences et efférences	19
Anatomie	19
Histologie	22
Polyneuropathie et ataxies héréditaires	24
Ataxies autosomiques dominantes	24
Ataxie de Friedreich	24
Ataxie-télangiectasie	25
Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay	25
Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1	26
Effets fondateurs et population canadienne-française	26
Objectifs	27

CHAPITRE 1 : ÉTUDES DE LIAISON GÉNÉTIQUE	28
Introduction	29
Études de liaison génétique et recherche préliminaire de mutations	30
Matériel et méthodes	30
Haplotypes et études de liaison génétique	30
Recherche de mutations	31
Résultats	32
Études de liaison génétique	32
Recherche de mutations	34
CHAPITRE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE	37
Contribution des co-auteurs	38
Mutations in <i>senataxin</i> responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy	40
Abstract	41
Introduction	42
Subjects and methods	43
Clinical evaluation	43
Mutation analysis	43
Mutation prevalence analysis	44
Results	45

Cluster of 10 families with a homogeneous AOA2 phenotype without oculomotor apraxia	45
Laboratory findings	46
Clinical evolution	46
Linkage and mutation analysis	47
Discussion	48
Acknowledgments	53
DISCUSSION	56
Résumé clinique	57
Physiopathologie et localisation des principaux signes cliniques cérébelleux	58
Ataxie à la marche	58
Dysarthrie	58
Mouvements saccadés de poursuite oculaire	58
Polyneuropathie dans la cohorte AOA2 canadienne-française	59
Hypothèse physiopathologique de l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine chez les patients AOA2	60
Comparaison du phénotype canadien-français avec ceux d'autres cohortes AOA2/SCAR1	60
Comparaison du phénotype canadien-français avec celui de L'ALS4	62
Hypothèses physiopathologiques de la neurodégénérescence chez les patients AOA2	63

CONCLUSION**64****Nouvel effet fondateur canadien-français****65****SOURCES DOCUMENTAIRES****66****APPENDICES****XIX**

Liste des tableaux

Tableau I.	Caractéristiques des ataxies à transmission autosomique dominante	4
Tableau II.	Caractéristiques des ataxies récessives apparentées à l'ataxie télangiectasie	11
Tableau III.	Valeurs de LOD score pour des marqueurs dans la région du locus de l'AOA2 sur le chromosome 9q34	34
Table I. (Article)	Clinical features in 24 French-Canadian patients with a similar ataxic phenotype	54

Liste des figures

Figure 1.	Division anatomique du cervelet en lobes distincts.	20
Figure 2.	Organisation du cortex cérébelleux.	23
Figure 3.	Haplotypes pour le locus de l'AOA2 sur le chromosome 9q34.	33
Figure 4.	Intervalle candidat de 1,64 Mb pour le locus de l'AOA2 sur le chromosome 9q34 tel que défini par l'étude des haplotypes des chromosomes porteurs canadiens-français.	36
Figure 1. (Article)	Pedigrees of 10 French-Canadian AOA2 families without oculomotor apraxia.	55

Liste des sigles et abréviations

ACAF : Association canadienne des ataxies familiales

ADCA : Autosomal dominant cerebellar ataxia

ADN : Acide désoxyribonucléique

AF : Ataxie de Friedreich

ALS4 : Amyotrophic lateral sclerosis type 4

AOA1 : Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1

AOA2 : Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2

APTIX : Aprataxin

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ATLD : Ataxia-telangiectasia-like disorder

ATM : Ataxia-telangiectasia mutated gene

ATP: Adenosine triphosphate

CF : Canadien français

CHK : Choline kinase

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CK : Créatinine kinase

cM : Centimorgan

dCTP: Deoxycytidine 5'-triphosphate

DMOP : Dystrophie musculaire oculopharyngée

dNTP : Deoxynucleotide triphosphate

DRPLA : Dentatorubral-pallidoluysian atrophy

EMG : Électromyogramme

EOCA-HA : Early-onset cerebellar ataxia with hypoalbuminemia

FARR : Friedreich ataxia with retained reflexes

GDP: Guanosine diphosphate

GTP : Guanosine triphosphate

HIT : Histidine triad

IFN : Interferon

IIN : Inclusions intranucléaires

IOSCA : Infantile-onset spinocerebellar ataxia

IGHMBP2 : Immunoglobulin mu binding protein 2

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LOD : Logarithm of odds

LOFA : Late-onset Friedreich ataxia

Mb : Megabase

MJD : Machado-Joseph disease

MRE11 : Homolog of *S. cerevisiae* meiotic recombination 11

MTP : Microsomal triglyceride transfer protein

NBS : Nijmegen breakage syndrome

PARP-1 : Poly(ADP-ribose) polymerase-1

Pb : Paires de bases

PCR : Polymerase chain reaction

PI3K : Phosphatidylinositol3-kinase

RAD50 : Homolog of *S. cerevisiae* Rad50

RALA : V-ral simian leukemia viral oncogene homolog A

RALB : V-ras simian leukemia viral oncogene homolog B

RALGDS : Ral guanine nucleotide dissociation stimulator

RENT1 : Regulator of nonsense transcripts 1

SACS : Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay

SCA : Spinocerebellar ataxia

SCAN1 : Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive, with axonal neuropathy

SCAR1 : Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive, non-Friedreich, type 1

SETX : Senataxin

SMA : Spinal muscular atrophy

SMARD1 : Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1

SNC : Système nerveux central

TDP1 : Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1

TNF : Tumor necrosis factor

TOPO1 : Topoisomerase 1

TTP : Thymidine triphosphate

TTPA : Tocopherol transfer protein, alpha

VLDL : Very low density lipoprotein


XRCC1 : X-ray repair, complementing defective, in chinese hamster, 1



Dédicace

À mes parents.

À ma sœur.



Remerciements

J'aimerais d'abord remercier les familles ayant participé à l'étude sans qui ces travaux n'auraient pas été possibles et l'Association canadienne des ataxies familiales pour leur appui financier.

Katel Roddier, qui a su reprendre le flambeau ainsi qu'Anik St-Denis et Marie-Josée Dicaire pour leur aide précieuse.

Je tiens aussi à saluer Arnaud Klein, Anne-Marie Laberge et Louis-Philippe Corbeil-Girard avec qui l'année au laboratoire a été une expérience extraordinaire.

Je désire également témoigner de ma gratitude envers les docteurs Hélène Masson, Marc Girard et Luc Marchand du programme de neurologie de l'Université de Montréal qui ont appuyé mon travail lorsqu'il était parfois difficile de conjuguer travaux cliniques et de recherche.

Merci à Jean-Pierre Bouchard, ce formidable clinicien que j'ai eu le privilège de côtoyer et qui représente pour moi le modèle d'excellence auquel j'aspire.

Finalement, je veux remercier Bernard Brais qui a su habilement guider mes premiers pas dans le monde de la recherche et qui joue un rôle essentiel de mentor.

Avant-propos

Le neurologue André Barbeau de l'Hôtel-Dieu de Montréal et de l'Institut de recherches cliniques de Montréal a non seulement été un pionnier dans les études sur l'interaction entre la génétique et l'environnement mais aussi sur les ataxies héréditaires chez les Canadiens français.¹ Les travaux présentés ici s'inscrivent à la suite de ses projets et reposent en partie sur une description faite par le neurologue Jean-Pierre Bouchard² dans le cadre de l'Étude coopérative sur l'ataxie de Friedreich que pilotait André Barbeau.

En 1980, Jean-Pierre Bouchard décrit une très grande famille du Nouveau-Brunswick dans laquelle sept patients souffraient d'une ataxie à la marche apparue entre 8 et 12 ans et s'accompagnant d'une atrophie pontocérébelleuse et d'une polyneuropathie sensitivo-motrice (Charcot-Marie-Tooth disease, progressive ataxia and tremor, MIM 214380). Jusqu'à tout récemment, aucune autre famille canadienne-française n'avait été décrite avec un phénotype semblable et aucun cas n'avait été rapporté dans la littérature internationale.

Au cours des dernières décennies, la génétique moléculaire a grandement contribué à la nosographie des ataxies héréditaires. Aujourd'hui, la présentation clinique n'est plus le seul élément sur lequel repose le diagnostic et les outils moléculaires nous permettent de regrouper les patients en fonction de la maladie dont ils souffrent, nous aidant ainsi à prédire leur évolution avec plus de précision.

Voici un exemple de l'heureuse rencontre entre la neurologie clinique et la génétique où nous décrivons le phénotype et l'évolution d'une cohorte de 24 patients canadiens-français

souffrant d'une ataxie à transmission autosomique récessive ainsi que les mutations qui sont responsables de ce nouvel effet fondateur québécois.

Introduction

ATAXIES : ASPECTS CLINIQUES

Une ataxie est un trouble de la coordination du mouvement ou de la posture. En clinique, on réserve généralement ce terme à une atteinte qui ne peut s'expliquer par un déficit sensitif périphérique ou une faiblesse musculaire.³ Dans ce mémoire, nous nous concentrerons sur les ataxies héréditaires en nous intéressant plus particulièrement aux ataxies à transmission autosomique récessive.

Ataxies héréditaires

À travers le monde, la distribution des ataxies héréditaires est extrêmement variable. Au Québec, les données à ce sujet sont rares et la littérature se limite aux travaux d'André Barbeau et de ses collaborateurs.⁴ Selon des données colligées dans la deuxième moitié des années '70, les ataxies à transmission autosomique dominante représentaient environ 25% des ataxies rencontrées par Barbeau alors que les ataxies récessives regroupaient 66% des patients.⁴ Il faut cependant rester prudent dans l'utilisation et l'interprétation de ces résultats puisque les outils moléculaires dont nous bénéficions aujourd'hui n'étaient pas disponibles à l'époque et les diagnostics étaient par conséquent moins précis. Un survol des ataxies héréditaires s'impose pour placer en contexte la maladie que nous décrivons dans le cadre de ce projet.

Ataxies autosomiques dominantes

Classiquement, les ataxies spinocérébelleuses à transmission autosomique dominante (ADCA) étaient classées en trois catégories selon la constellation de symptômes accompagnant l'ataxie (ADCA I, ADCA II et ADCA III).⁵ Toutefois, bien que cette classification conserve parfois aujourd'hui encore son utilité, on lui en préfère maintenant une autre qui s'appuie sur les résultats d'analyses génétiques.⁶

Le tableau I résume les caractéristiques cliniques et génétiques des ataxies à transmission autosomique dominante. Nous discuterons plus loin des principales hypothèses physiopathologiques soulevées pour certaines de ces ataxies, plus particulièrement dans les maladies polyglutamines.

Tableau I. Caractéristiques des ataxies à transmission autosomique dominante

Maladie	MIM	Locus	Mutation	Caractéristiques cliniques	Distribution géographique
SCA1	164400	6p23	Expansion CAG	Ataxie, symptômes extrapyramidaux, spasticité, ophtalmoparésie, polyneuropathie axonale, troubles cognitifs	Mondiale
SCA2	183090	12p24 (?)	Expansion CAG	Ataxie, symptômes extrapyramidaux, spasticité, ophtalmoparésie, polyneuropathie axonale	Mondiale
SCA3/MJD	109150	14q32.1	Expansion CAG	Ataxie, symptômes extrapyramidaux, spasticité, ophtalmoparésie, polyneuropathie axonale	Mondiale
SCA4	600223	16q22.1	Inconnue	Ataxie tardive, polyneuropathie axonale sensitive	É-U, Japon
SCA5	600224	11cen	Inconnue	Ataxie à progression lente	É-U
SCA6	183086	19p13	Expansion CAG	Ataxie, dysarthrie, nystagmus, tremblement	Mondiale
SCA7	164500	3p14	Expansion CAG	Ataxie, dégénérescence rétinienne, ophtalmoplégie, signes pyramidaux, surdité	Mondiale
SCA8	608768	13q21	Expansion CTG 3' UTR	Ataxie, spasticité, neuropathie sensitive	Japon, É-U (?)
SCA10	603516	22q13	Expansion ATTCT intron	Ataxie, dysarthrie, nystagmus, tremblement, convulsions	Mexique
SCA11	604432	15q14-q21.3	Inconnue	Ataxie tardive pure	G-B
SCA12	604326	5q31 (?)	Expansion CAG 5' UTR	Ataxie, symptômes extrapyramidaux, polyneuropathie, myokimies faciales, démence	É-U, Inde
SCA13	605259	19q13.3-13.4	Inconnue	Ataxie, dysarthrie, retard mental, retard de développement moteur, nystagmus, signes pyramidaux	France
SCA14	605361	19q13.4	Substitution	Ataxie, myoclonies, dystonie, neuropathie périphérique	Japon
SCA15	606658	3p26.1-p25.3	Inconnue	Ataxie, signes pyramidaux, tremblement postural et cinétique	Australie, Japon
SCA16	606364	8q22.1-q24.1	Inconnue	Ataxie pure	Japon

SCA17	607136	6q27	Expansion CAG	Ataxie, psychose et changements de comportement, dystonie, symptômes extrapyramidaux, convulsions	Japon, Allemagne
SCA19	607346	1p21-q21	Inconnue	Ataxie, atteinte cognitive	Pays-Bas
SCA20	608687	11p13-q11	Inconnue	Dysarthrie, ataxie, calcifications du noyau dentelé, signes pyramidaux, saccades hypermétriques	Australie
SCA21	607454	7p21.3-p15.1	Inconnue	Ataxie, dysarthrie, hyporéflexie, tremblement postural et de repos, atteinte cognitive, akinésie	France
SCA25	608703	2p21-p13	Inconnue	Ataxie, aréflexie, neuropathie sensitive	France
DRPLA	125370	12p13.31	Expansion CAG	Épilepsie myoclonique, ataxie, chorée, démence, démyélinisation sous-corticale	Japon
EA type 1	160120	12p13	Substitution	Ataxie épisodique, myokimies	Mondiale
EA type 2	108500	19p13	Substitution	Ataxie épisodique	Mondiale

Source : Modifié à partir de Taroni, Di Donato

Ataxies autosomiques récessives

Les ataxies récessives sont des maladies multisystémiques dont la répartition géographique n'est pas uniforme. Nous vous présentons ici les ataxies récessives les plus fréquentes chez les Canadiens français ainsi que celles dont le phénotype ressemble à la cohorte que nous décrivons dans ce mémoire.

Ataxies présentes au Québec

Friedreich

L'ataxie de Friedreich (MIM 229300) représente 30 à 40% des ataxies à transmission autosomique récessive dans la population caucasienne⁶ et est certainement la plus étudiée. Au Québec, il s'agit de l'ataxie héréditaire la plus fréquente.⁴ La maladie se manifeste typiquement entre 7 et 14 ans par une ataxie à la marche. Éventuellement, les patients développent une dysarthrie, une ataxie appendiculaire, une atteinte de la pallesthésie et de la proprioception ainsi qu'une perte des réflexes ostéotendineux. On retrouve une atrophie optique chez 30% des patients alors que 20% développent une surdité neurosensorielle. On note également une cardiomyopathie dans presque tous les cas mais seulement 50% deviennent symptomatiques.³ Un diabète (10%) ou une intolérance au glucose (20%) peuvent aussi apparaître.³ Des déformations musculo-squelettiques telles une cyphoscoliose et des pieds creux sont fréquentes. En électrophysiologie, les études de conduction démontrent une perte sélective des potentiels d'action sensitifs.⁸ Les études neuropathologiques montrent une dégénérescence des ganglions des racines dorsales, des colonnes de Clarke, des colonnes postérieures, des voies corticospinales et

spinocérébelleuses, du cervelet, de la protubérance, du bulbe rachidien et des grosses fibres sensitives des nerfs périphériques.^{9, 10} Il existe des variantes à l'ataxie de Friedreich avec apparition du phénotype après 25 ans (LOFA) ou rétention des réflexes ostéotendineux (FARR).¹¹

Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay

Avec plus de 320 cas répertoriés jusqu'ici au Québec, l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (SACS, MIM 270550) est la seconde plus fréquente dans la province.¹² Décrite par Jean-Pierre Bouchard en 1978,¹³ elle est caractérisée par une spasticité aux membres inférieurs dès l'apprentissage de la marche. Dans l'enfance, les patients développent une dysarthrie qui devient explosive à l'âge adulte. On note également une poursuite oculaire saccadée, une neuropathie axonale progressive avec amyotrophie et la présence de fibres myélinisées à l'examen des fundi. Vers la fin de la vingtaine, l'EMG montre des signes de dénervation dans les muscles distaux. Les études de conduction nerveuse montrent pour leur part des signes de démyélinisation précoce et de neuropathie axonale progressive. Il est à noter qu'on a récemment découvert des mutations dans le gène encodant la salsine non seulement dans des familles québécoises¹⁴ mais aussi turques,¹⁵ tunisiennes,¹⁶ italiennes¹⁷,¹⁸ et japonaises.¹⁹

Ataxie cérébelleuse pure de Beauce

L'ataxie récessive de Beauce est une maladie récemment décrite au Québec.²⁰ Au moins 32 patients regroupés dans 10 familles présentent une dysarthrie progressive ou une ataxie cérébelleuse apparue en moyenne à l'âge de 30 ans sans atteinte pyramidale, extra-

pyramidale ou sensitive. Les études d'imagerie effectuées chez ces patients révèlent une atrophie cérébelleuse diffuse alors que les études électrophysiologiques sont normales. À ce jour, les mutations responsables de cette nouvelle entité clinique n'ont pas été publiées.

Ataxie-télangiectasie et phénotypes apparentés

L'ataxie-télangiectasie (AT, MIM 208900) est la deuxième ataxie récessive la plus fréquente en Europe mais elle est extrêmement rare au Québec.⁴ Son phénotype comporte plusieurs similitudes avec d'autres ataxies à transmission autosomique récessive (Tableau II) et le phénotype canadien-français étudié ici.

Ataxie-télangiectasie

L'AT débute dans l'enfance, les patients sont généralement confinés au fauteuil roulant à l'âge de 10 ans et il est rare qu'ils survivent après 30 ans.⁶ L'ataxie est initialement tronculaire mais s'étend éventuellement aux membres. On peut aussi retrouver une apraxie oculomotrice, une lenteur des saccades horizontales, des dystonies, une chorée, des tics, des myoclonies et une dysphagie. Chez les patients qui atteignent la vingtaine, on peut noter une atteinte de la moelle épinière compatible avec une démyélinisation diffuse des longs faisceaux et des caractéristiques neuromusculaires telles une faiblesse, une atrophie et des fasciculations qui suggèrent une dégénérescence des cellules de la corne antérieure et des axones des nerfs périphériques.³ On observe en électrophysiologie de la dénervation et une diminution des vitesses de conduction et des potentiels d'action sensitifs avant l'apparition clinique de la neuropathie. Par ailleurs, les études neuropathologiques précoces ne mettent pas en évidence d'atteinte cérébrale alors que les études plus tardives montrent des

malformations gliovasculaires dans la matière blanche, des enchevêtrements neurofibrillaires, des granules de lipofuscine et de la gliose.³ Au niveau dermatologique, on retrouve des télangiectasies conjonctivales, une kératose sénile prématurée et un grisonnement des cheveux. On note aussi des infections respiratoires fréquentes qui sont associées à des déficits immunitaires secondaires à une atrophie du thymus et des tissus lymphoïdes, une lymphopénie et des niveaux abaissés d'immunoglobulines. 38% des patients développeront un cancer dans le cadre de l'évolution de leur maladie, le plus souvent sous forme de leucémie ou de lymphome. On peut détecter chez les patients des réarrangements chromosomiques non-aléatoires et l'hypersensibilité des cellules aux radiations ionisantes est un marqueur de la maladie. Il est à noter que 95% des atteints présentent une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique.

Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1

Le phénotype neurologique de l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1, MIM 208920) ressemble à celui de l'AT.²¹ La maladie débute en moyenne à 6,8 ans par une ataxie à la marche ou une chorée ou dystonie. L'apraxie oculomotrice est présente dans 86% des cas et apparaît en moyenne après 8,7 ans d'évolution. Plus tardivement, on note une neuropathie périphérique sensitivo-motrice avec abolition des réflexes ostéotendineux, une amyotrophie et des anomalies du tact superficiel et de la pallesthésie.²² Les amplitudes des potentiels d'action sensitifs et moteurs sont diminuées tout comme les vitesses de conduction nerveuse. Les études neuropathologiques montrent une perte importante des cellules de Purkinje ainsi qu'une dégénérescence des cordons postérieurs et des voies

spinothalamiques dans la moelle épinière. Il n'y a pas d'immunodéficience, d'instabilité chromosomique ou d'hypersensibilité aux radiations ionisantes.

Ataxie spinocérébelleuse avec neuropathie axonale de type 1

L'ataxie spinocérébelleuse avec neuropathie axonale de type 1 (SCAN1, MIM 607250) a été décrite dans une seule famille d'Arabie Saoudite.²³ La maladie apparaît dans la deuxième décade de vie et s'accompagne d'une neuropathie axonale sensitivo-motrice avec une amyotrophie distale et des déformations en pieds creux ressemblant à la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Les patients présentent une légère hypercholestérolémie et une hypoalbuminémie sans prédisposition aux cancers connue. La description clinique sommaire de cette entité rend la comparaison difficile avec les autres ataxies récessives apparentées à l'AT.

Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2

Les différentes descriptions cliniques de l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2, MIM 606002) ou ataxie spinocérébelleuse récessive, non-Friedreich, de type 1 (SCAR1) sont résumées dans le tableau suivant et détaillées dans l'article présenté plus loin et en discussion.

Tableau II. Caractéristiques des ataxies récessives apparentées à l'ataxie-télangiectasie

Anomalie	AT	SCAN1	AOA1	SCAR1	AOA2
Âge apparition	Enfance	Adolescence	Enfance	Adolescence	Adolescence
Distribution géographique	Mondiale	Arabie Saoudite	Japon, Portugal	Pakistan	Mondiale
Ataxie cérébelleuse	+	+	+	+	+
Télangiectasies	+	-	-	-	+/-
Dysarthrie	+	+	+	+	+
Choréoathétose	+/-	-	+	+	-
Nystagmus horizontal	+/-	+	-	-	+
Apraxie oculomotrice	+	-	+	+	+/-
Poursuite oculaire saccadée	+	nd	+	+	+
Neuropathie sensitive	+	+	+	+	+/-
Amyotrophie	+	+	+	nd	+
Réflexes ostéo-tendineux	+/-	-	-	-	-
Infections	+	-	-	-	-
Susceptibilité aux cancers	+	-	-	-	-
Déficience en immunoglobulines	+	-	-	-	-
Élévation AFP	+	nd	-	nd	+
Radiosensibilité	+	nd	-	-	-
Locus	11q23	14q31-32	9p13	9q34	9q34
Gène	<i>ATM</i>	<i>TDP1</i>	<i>APTX</i>	<i>SETX</i>	<i>SETX</i>

nd = non disponible

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DANS LES ATAXIES HÉRÉDITAIRES

L'identification des mutations responsables de plusieurs ataxies héréditaires suggère trois principaux mécanismes de neurodégénérescence soient l'expansion de triplets CAG encodant une séquence polyglutamine (polyQ) pour les ataxies à transmission autosomique dominante et celles du stress oxydatif et d'un défaut de réparation de l'ADN pour les ataxies à transmission autosomique récessive.⁷ Comme les structures affectées par ces mécanismes sont apparentées et qu'il y a similitude entre plusieurs phénotypes qui en découlent, il apparaît important de les présenter ici.

Toxicité polyglutamine

L'expansion d'un triplet CAG encodant l'acide aminé glutamine est responsable des ataxies dominantes SCA1-3, SCA6, SCA7, SCA17 et DRPLA.³ La taille de l'expansion est inversement corrélée avec l'âge d'apparition de la maladie. La première hypothèse physiopathologique énoncée est celle du gain d'une fonction toxique, indépendant de la fonction normale de la protéine mutée.²⁴ Le modèle « polyQ-only » présenté par Perutz en 1996 repose sur sa démonstration que les protéines polyglutamines anormales forment des agrégats.²⁵ On croit que ceux-ci peuvent entraîner la mort cellulaire au niveau cytoplasmique en déclenchant un mécanisme d'apoptose mitochondrial ou dans le noyau par voie directe ou par le biais d'inclusions neuronales intranucléaires (IIN).⁷ Il est à noter que le rôle des agrégats reste incertain puisqu'on peut les dissocier de la toxicité.²⁶ Des études plus récentes soulèvent la possibilité que la neurotoxicité soit dépendante

d'interactions protéine-protéine spécifiques commandées par les propriétés de la protéine pathogène.²⁷

Stress oxydatif

L'énergie consommée par le cerveau est dérivée du métabolisme oxydatif qui s'effectue via la chaîne respiratoire mitochondriale. La mutation la plus fréquente (98%) retrouvée dans l'ataxie de Friedreich est une expansion d'un triplet GAA dans le premier intron du gène *FRDA* encodant la frataxine.²⁸ L'expansion inhibe l'expression du gène de la frataxine et la diminution des niveaux d'ARNm est proportionnelle à la taille de l'expansion.²⁹ Les formes tardives et avec rétention des réflexes de l'ataxie de Friedreich sont associées à des expansions plus modestes.³⁰ La frataxine est une protéine mitochondriale dont on comprend mal la fonction³¹ et plusieurs hypothèses sont soulevées : le transport ou le stockage du fer, une activité anti-oxydante, la stimulation de la phosphorylation oxydative ou la synthèse de centres fer-soufre.⁷ Le modèle physiopathologique le plus récent pour expliquer la maladie repose sur des observations ayant montré que Yfh1, orthologue de la frataxine chez la levure, jouerait un rôle crucial dans la synthèse de centres fer-soufre en contribuant possiblement à l'incorporation du fer à Isu1, une protéine qui sert d'échafaudage à la production d'un complexe fer-soufre intermédiaire.³² Ainsi, un déficit en frataxine s'accompagnerait d'un déficit dans la biosynthèse des centres fer-soufre et, par conséquent, d'une accumulation intramitochondriale de fer. Le fer induirait ensuite un stress oxydatif en catalysant la réaction de Fenton, produisant ainsi des radicaux hydroxyl OH^\cdot qui peuvent altérer l'intégrité des cellules et endommager les membranes lipidiques et les acides nucléiques.⁷ Le phénotype de l'ataxie avec un déficit en vitamine E ressemble beaucoup à

celui de l'AF. La maladie est caractérisée par des mutations dans le gène *tocopherol transfer protein, alpha (TTPA)*,³³ responsable de l'incorporation de l' α -tocopherol dans les VLDL.³⁴ La protéine anormale limite cette incorporation et s'accompagne d'une chute du taux plasmatique de vitamine E. On croit aussi que la protéine, exprimée dans les cellules de Purkinje, pourrait jouer un rôle dans la livraison de la vitamine E au SNC.³⁵ La vitamine E ayant des propriétés anti-oxydantes, on croit que les membranes neuronales seraient endommagées par une peroxydation des lipides et un stress oxydatif chronique.⁷ L'abetalipoprotéinémie partagerait le même mécanisme de neurodégénérescence puisque la protéine MTP, mutée dans cette maladie,³⁶ prévient l'assemblage et la sécrétion des VLDL. Ainsi, elle limite la disponibilité de la vitamine E pour les neurones.³⁵

Défaut de réparation de l'ADN

Toutes les cellules font face à des agents qui endommagent l'ADN et une réponse à ces lésions peut impliquer des voies de réparation ou, plus rarement, l'apoptose. La réponse est hiérarchique et repose sur la reconnaissance de la lésion puis la transmission du signal à un ou plusieurs effecteurs.³⁷ Un premier type de lésion est le bris double-brin d'ADN qui peut être induit par le métabolisme normal ou un agent extérieur tel des radiations ionisantes.³⁸

Ataxie-télangiectasie

Dans l'AT, des mutations dans le gène *ATM* ont été identifiées.³⁹ Ce gène contient un domaine phosphatidylinositol3-kinase (PI3K) dans sa portion C-terminale qui pourrait être impliqué dans la réponse cellulaire aux bris d'ADN et le maintien de la stabilité génomique.⁴⁰ Parmi les rôles possibles attribués à ATM, on compte la transduction d'un

signal mitogène, la recombinaison méiotique, le contrôle du cycle cellulaire, l'identification des bris double-brin d'ADN, la régulation de réponses physiologiques à travers les voies p53, CHK1 et CHK2 et la suppression de tumeurs. Dans le modèle actuel, on croit qu'ATM coordonne la réponse cellulaire aux bris double-brin d'ADN.⁷ Il a entre autres été démontré que le complexe MRE11-RAD50-NBS1 (MRN), impliqué dans les premières étapes du traitement des bris double-brin d'ADN en tant que senseur, est nécessaire à l'activation d'ATM et de ses voies associées.⁴¹ Il est intéressant de noter que des mutations dans *MRE11* provoquent l'ATLD,⁴² un phénotype qui ressemble beaucoup à l'AT sans apparente prédisposition aux cancers, et que des mutations dans *NBS1* entraînent le NBS,⁴³ un syndrome caractérisé par une microcéphalie, un retard de croissance, une immunodéficience et une prédisposition aux cancers qui ne s'accompagne toutefois pas de neurodégénérescence. On doit souligner que les porteurs hétérozygotes de mutations dans *ATM* ont un risque légèrement plus élevé de développer un cancer et qu'ils montrent une radiosensibilité *in vitro* intermédiaire entre les homozygotes et les individus normaux.³ On croit que les niveaux d'alpha-fœtoprotéine observés dans l'AT sont élevés suite à un contrôle transcriptionnel aberrant au niveau hépatique.⁴⁴ L'AFP pourrait contribuer à l'immunosuppression observée chez les patients en réduisant l'IFN-gamma et TNF dans les cellules NK et les macrophages.⁴⁵

Les bris simple-brin peuvent pour leur part être causés directement (e.g. par des radicaux libres) ou indirectement via le clivage enzymatique du squelette phosphodiester (e.g. lors d'une réparation par excision de base d'ADN).⁴⁶ La réparation de ce type de lésion se fait en quatre étapes soient la liaison avec l'ADN endommagé, le processing des extrémités de

l'ADN, le comblement de l'intervalle et finalement la restauration de l'intégrité du squelette phosphodiester. On croit que les mutations retrouvées dans SCAN1, AOA1 et AOA2 interfèrent avec ce processus de réparation.

Ataxie spinocérébelleuse avec neuropathie axonale de type 1

Pour ce qui est de SCAN1, une mutation a été identifiée dans *TDP1*,²³ un gène qui peut réparer les bris simple-brin avortés associés à TOPO1.⁴⁶ En effet, dans son activité catalytique normale, TOPO1 génère un bris d'ADN qui doit être refermé par la topoisomérase. Toutefois, son activité ligase peut être inhibée dans certaines circonstances et des bris simple-brin sont alors générés. On croit que TDP1 facilite la réparation en enlevant le peptide TOPO1 de la portion 3'-terminale du bris.⁴⁶ Certaines observations suggèrent aussi un rôle pour TDP1 dans la réparation de bris associés aux radicaux libres.⁴⁷

Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1

Ce sont des mutations dans *APTX*^{48, 49} qui sont responsables de l'AOA1. Le rôle de la protéine aprataxine est encore mal compris mais on sait qu'elle semble être un membre de la sous-famille Hint des protéines HIT et qu'elle interagit avec des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN soient XRCC1 et PARP-1.⁵⁰ XRCC1 semble jouer un rôle important dans le recrutement et la coordination de plusieurs protéines du complexe de réparation de bris simple-brin de l'ADN et on croit que PARP-1 est impliquée dans le recrutement et la stimulation d'enzymes de réparation, la génération d'ATP pour la ligature de l'ADN (DNA ligation), la modulation de la structure de la chromatine et l'inhibition de recombinaisons indésirables.⁴⁶

Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2

L'AOA2 est causée par des mutations dans le gène *SETX*.⁵¹ Chez la levure, la protéine homologue est impliquée dans le traitement de l'ARNt, de l'ARNr et de « small nucleolar » ARN⁵². Le domaine C-terminal de la protéine contient un domaine qui possède un degré élevé d'homologie avec RENT1/Upf1 et IGHMBP2 qui sont deux membres de la famille des hélicases DExxQ-box.⁵¹ Chez la levure, Upf1 est impliquée dans le « nonsense-mediated decay »⁵³ de séquences d'ARNm alors qu'on décrit Catf1, l'homologue murin de IGHMBP2, comme un facteur de transcription avec un domaine de liaison à l'ADN.⁵⁴ Il est donc possible que *SETX* soit associé à un trouble du cycle cellulaire ou du maintien de l'intégrité de l'ADN.⁷

SPÉCIFICITÉ DE L'ATTEINTE NEURONALE DANS LES ATAXIES HÉRÉDITAIRES

Les ataxies héréditaires touchent plusieurs populations neuronales et on explique encore mal la distribution spécifique à chaque maladie. Dans les maladies polyglutamines, on attribue la sensibilité des neurones aux expansions PolyQ à leur nature post-mitotique.⁷ Pour expliquer que certains types de neurones sont atteints de façon préférentielle, on croit que le contexte dans lequel la protéine mutée est exprimée est important dans l'apparition de son effet pathologique et que les interactions fonctionnelles entre les protéines exprimées dans un sous-type neuronal et la protéine polyQ mutée en seraient responsables.²⁷ Tel qu'illustré dans le tableau II, on constate un chevauchement entre les

phénotypes des SCA et les quelques différences entre ces maladies s'amenuisent lorsque l'expansion est très importante et que le phénotype s'exprime précocement. On constate alors que la perte neuronale est moins sélective et que d'autres tissus, tel le cœur dans la SCA7 où on observe parfois des expansions massives, peuvent être touchés.²⁴

Dans le cas des ataxies récessives, les hypothèses sont nombreuses. Pour l'AF, on ne parvient toujours pas à expliquer l'atteinte combinée des ganglions des racines dorsales, de la moelle épinière et du cervelet.³ L'atteinte neuronale dans l'AT est également mal comprise et la physiopathologie ne s'explique pas par une prolifération cellulaire anormale. Une résistance à l'apoptose a été observée dans les neurones du SNC de souris ATM-null conduisant à l'hypothèse selon laquelle ATM puisse être en partie responsable d'éliminer des neurones dont l'ADN aurait subi des dommages.⁵⁵ Quatre possibilités ont été soulevées jusqu'à maintenant pour expliquer l'atteinte neuronale dans les maladies impliquant des protéines de réparation de bris simple-brin d'ADN.⁴⁶ La première veut que ces protéines aient dans le système nerveux un rôle qui n'est pas lié à la réparation de l'ADN.⁴⁶ La seconde soulève la possibilité que le seuil de sensibilité neuronal à l'apoptose induite par des bris simple-brin d'ADN soit plus bas que dans d'autres tissus ou que le système nerveux soit plus sensible à la perte de cellules que d'autres organes.⁴⁶ La troisième veut qu'il y ait plus de bris simple-brin dans le système nerveux que dans d'autres tissus parce les demandes en énergie élevées des neurones génèrent un stress oxydatif qui entraîne un plus grand nombre de bris d'ADN.⁴⁶ La quatrième repose quant à elle sur la possibilité que l'intégrité du système nerveux soit plus dépendante des mécanismes de réparation de bris simple-brin que les tissus en prolifération.⁴⁶

CERVELET COMME BASE ANATOMIQUE DES ATAXIES HÉRÉDITAIRES

Le phénotype observé dans les ataxies héréditaires est particulièrement associé à une atteinte du cervelet. Il est donc important d'en revoir l'anatomie et la physiologie pour comprendre les signes cliniques.

Afférences et efférences

Les afférences entrent dans le cervelet par trois paires de pédoncules cérébelleux : pédoncules inférieurs (corps restiformes), pédoncules moyens (brachium pontis) et pédoncules supérieurs (brachium conjunctivum). Pour leur part, les efférences quittent le cervelet par les pédoncules supérieurs et inférieurs.⁵⁶

Anatomie

Macroscopiquement, le corps du cervelet est divisé en lobe antérieur et lobe postérieur par la fissure primaire (Figure 1). La fissure postéro-latérale sépare quant à elle le corps du cervelet du lobe flocculonodulaire. Le corps du cervelet se divise aussi de façon sagittale. On retrouve alors le vermis et, dans chaque hémisphère, une zone intermédiaire et une zone latérale. Ces subdivisions ont une importance fonctionnelle car elles projettent à des portions distinctes du système moteur.⁵⁶

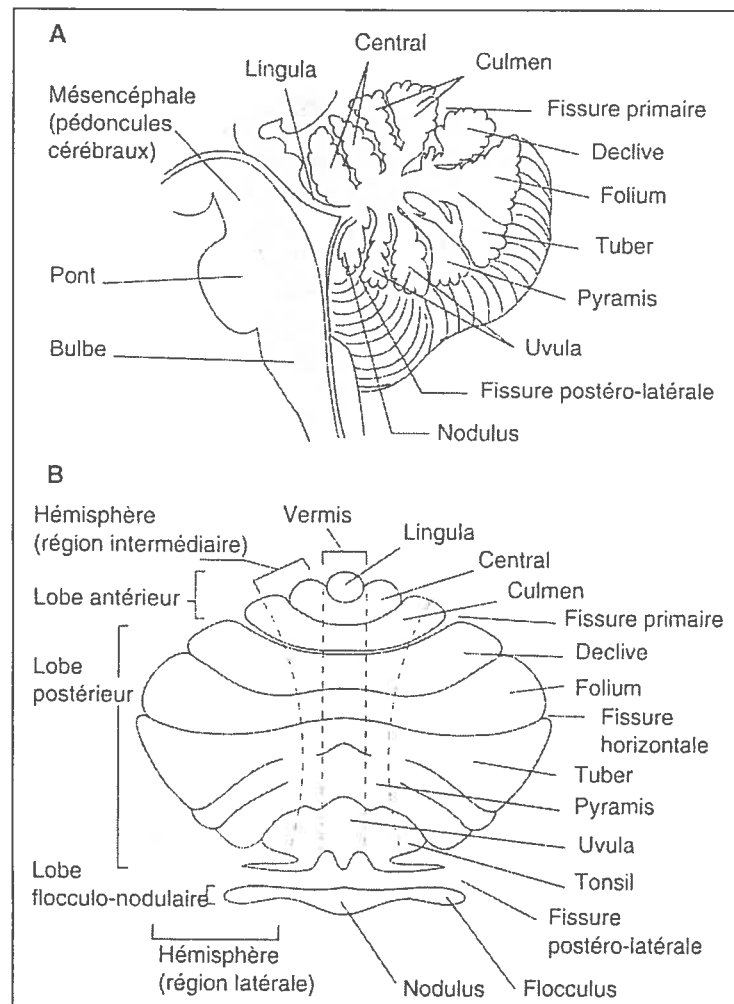


Figure 1. Division anatomique du cervelet en lobes distincts. (Tiré de Richard et Orsal, 2001.⁵⁷)

Le vestibulocervelet est constitué par le lobe flocculonodulaire. Celui-ci est impliqué dans le contrôle de l'équilibre et du mouvement des yeux.⁵⁶ Il reçoit des afférences vestibulaires et projette vers les noyaux vestibulaires latéraux. Une atteinte de ces projections interfère avec la capacité d'utiliser l'information vestibulaire dans le contrôle des mouvements oculaires lors des mouvements de la tête et dans le contrôle des membres lors de la marche.

Le spinocervelet est quant à lui formé par le vermis et la portion intermédiaire des hémisphères parce que ces régions reçoivent des afférences de la moelle épinière par les voies spinocérébelleuses ventrale et dorsale. Le vermis, qui est principalement responsable de la posture, de la marche et du regard, reçoit des afférences visuelles, auditives, vestibulaires et somatiques des portions proximales du corps.⁵⁶ On y retrouve les noyaux fastigiaux qui projettent vers la formation réticulée et les noyaux vestibulaires latéraux, projetant eux-mêmes à la moelle épinière. Certains axones des noyaux fastigiaux croisent également la ligne médiane pour rejoindre le cortex moteur primaire après synapse dans le noyau ventrolatéral du thalamus. Les portions intermédiaires des hémisphères jouent un rôle dans le contrôle des muscles des doigts et des muscles distaux des membres.⁵⁶ Elles reçoivent les afférences sensibles des membres. Certaines cellules de Purkinje font synapse aux noyaux interposés avant de croiser la ligne médiane et atteindre les noyaux rouges dont les axones croisent à nouveau puis descendent vers la moelle épinière. D'autres cellules de Purkinje font synapse aux noyaux interposés puis au noyau ventrolatéral du thalamus et projettent vers le cortex moteur primaire pour agir sur le système corticospinal latéral. Des lésions du spinocervelet s'accompagnent d'hypotonie cérébelleuse, de dysmétrie, de tremblement d'intention et de réflexes pendulaires.

Le cérébrocervelet est formé des portions latérales des hémisphères et reçoit ses afférences du cortex cérébral. Ses projections par les noyaux dentelés vont aux cortex moteur et pré-moteur via le noyau thalamique ventrolatéral controlatéral. Il existe également une boucle de rétroaction où les neurones du noyau dentelé projettent vers la portion parvocellulaire du noyau rouge controlatéral et font synapse à l'olive inférieure puis projettent vers les fibres

grimpantes du cervelet controlatéral. On croit que le cérébrocervelet joue un rôle cognitif et qu'il serait impliqué dans le traitement de l'information sensitive dans les tâches motrices complexes.⁵⁶

Il est à noter qu'une lésion cérébelleuse localisée produit des signes ispatéraux alors que les atteintes diffuses, telles qu'observées dans les ataxies dégénératives, produisent des déficits symétriques. Des symptômes d'allure cérébelleuse peuvent aussi être observés lorsque les voies afférentes et efférentes sont atteintes à l'extérieur du cervelet.³

Histologie

Le cortex cérébelleux comporte trois couches et compte cinq types de neurones (Figure 2).⁵⁶ La couche externe est la couche moléculaire et on y retrouve les corps cellulaires de deux types d'interneurones inhibiteurs, les cellules en panier (basket) et les cellules en étoile (stellate). On identifie aussi dans cette couche les axones excitateurs des cellules granulaires (fibres parallèles) et les dendrites inhibiteurs des cellules de Purkinje. La couche intermédiaire contient quant à elle les corps des cellules de Purkinje. La couche interne est la couche granulaire. On y retrouve les cellules granulaires et quelques interneurones de Golgi.

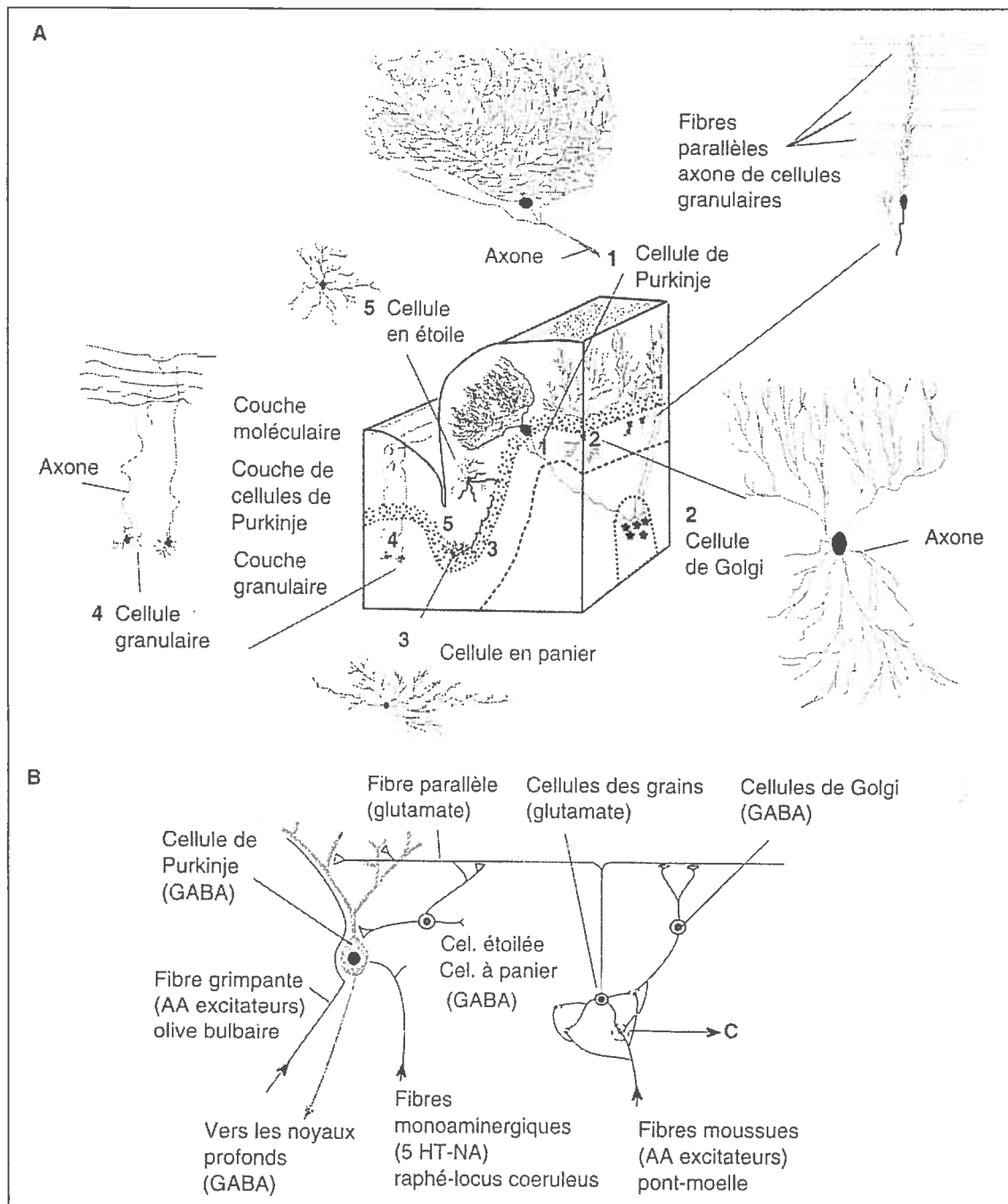


Figure 2. Organisation du cortex cérébelleux. (Tiré de Richard et Orsal, 2001.⁵⁷)

POLYNEUROPATHIE ET ATAXIES HÉRÉDITAIRES

Une atteinte du système nerveux périphérique accompagne plusieurs ataxies héréditaires. Il existe une neuropathie axonale lorsque les potentiels d'action moteurs et/ou sensitifs sont diminués selon un gradient distal à proximal.⁵⁸ Une neuronopathie, liée à la dégénérescence des neurones des cornes antérieures ou des ganglions des racines dorsales, est quant à elle définie par une neuropathie axonale sans gradient distal à proximal.⁵⁸

Ataxies autosomiques dominantes

Dans les ataxies à transmission autosomique dominante, on retrouve une combinaison d'axonopathie distale et de neuronopathie primaire.⁵⁸ On croit que l'événement initial se produit au niveau des ganglions des racines dorsales ou des neurones des cornes antérieures mais que l'atteinte nucléaire peut s'accompagner d'une « dying-back axonopathy » selon la fonction de la protéine mutée, les interactions protéine-protéine et des facteurs environnementaux. On estime par ailleurs que les mécanismes de dysfonction des neurones des ganglions des racines dorsales ou des cornes antérieures sont différents de ceux du système nerveux central ou que leur sensibilité aux expansions polyQ est différente car l'atteinte périphérique est souvent précoce et n'est pas corrélée à la taille des expansions CAG.⁵⁸

Ataxie de Friedreich

Parmi les ataxies récessives, l'ataxie de Friedreich est celle dont la neuropathie a été la plus étudiée. L'atteinte est de type neuronopathie sensitive⁸ et on décrit chez ces patients une

perte des potentiels d'action sensitifs avec des vitesses de conduction motrice et sensitive à la limite de la normale. Les anomalies neurophysiologiques sensibles ne sont pas corrélées avec la durée de la maladie et on considère qu'il n'y a pas de progression de l'atrophie des neurones sensitifs bien que la sévérité de la neuropathie soit associée à la taille de l'expansion.⁵⁹ Les études neuropathologiques démontrent une perte neuronale importante dans les ganglions des racines dorsales alors que les racines antérieures sont épargnées. Les travaux portant sur les nerfs sensitifs périphériques sont plus rares et montrent une perte des grosses fibres myélinisées.³

Ataxie-télangiectasie

Très peu d'études portent sur l'atteinte du système nerveux périphérique chez les patients atteints d'AT. Dans une cohorte de patients chinois, on décrit une neuropathie axonale précoce avec signes de dénervation.⁶⁰

Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay

On rapporte aussi des signes de dénervation dans SACS.⁶¹ Le ralentissement des vitesses de conduction témoigne d'une neuropathie axonale et d'une dysmyélinisation qui ont été prouvées pathologiquement.¹² À la fin de la trentaine, les latences motrices distales ne peuvent être mesurées dans les pieds et les potentiels d'action sensitifs sont absents aux quatre membres.

Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1

Dans l'AOA1, les potentiels d'action sensitifs et moteurs sont indétectables ou présentent de très faibles amplitudes avec une diminution légère à modérée des vitesses de conduction.²² La biopsie nerveuse montre une perte des grosses fibres myélinisées chez un patient et des petites et grosses fibres myélinisées chez un autre. Cette atteinte est compatible avec une neuropathie axonale sensitivo-motrice sévère.²²

EFFETS FONDATEURS ET POPULATION CANADIENNE-FRANÇAISE

On peut en partie attribuer à des effets fondateurs la répartition particulière des ataxies héréditaires au Québec et à travers le monde. Par définition, un effet fondateur entraîne des prévalences plus élevées qu'attendues de certains allèles dans une population donnée. Généralement, ce phénomène est attribuable à un petit nombre de fondateurs ayant introduit des mutations pathogènes.⁶²

On estime que les deux tiers des six millions de Canadiens français vivant actuellement au Québec descendent de seulement 2600 pionniers arrivés avant 1680.⁶³ Ainsi, une très grande partie du génome canadien-français provient d'un nombre restreint de fondateurs.

En plus de répondre au critère du petit nombre de fondateurs, la population canadienne-française est une terre fertile pour les maladies à effet fondateur puisque la contribution des nouveaux immigrants au patrimoine génétique de la population est faible face au poids

immense des souches plus anciennes.⁶² Plusieurs maladies à effet fondateur ont été étudiées au Québec et les cohortes canadiennes-françaises ont grandement contribué à la compréhension de plusieurs d'entre elles. La dystrophie musculaire oculopharyngée,⁶⁴ l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay,¹⁴ l'agénésie du corps calleux⁶⁵ et la tyrosinémie⁶⁶ sont autant d'exemples d'effets fondateurs retrouvés dans la population canadienne-française.

OBJECTIFS

Le premier objectif de ce projet est de décrire le phénotype et l'évolution clinique d'une cohorte de 24 patients canadiens-français souffrant d'une ataxie cérébelleuse à transmission autosomique récessive caractérisée par une polyneuropathie sensitivo-motrice et une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine. Le second objectif est d'identifier les mutations responsables de cette maladie dont la présentation suggère un nouvel effet fondateur canadien-français.

Chapitre 1 : Études de liaison génétique

INTRODUCTION

Après avoir identifié deux patients non apparentés souffrant d'une ataxie à transmission d'allure autosomique récessive accompagnée d'une importante polyneuropathie distale, une étude préliminaire des dossiers de la clinique d'ataxie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et une discussion avec des collaborateurs (Jean Mathieu, Jean-Pierre Bouchard) nous a permis de retracer chez 24 patients (10 familles) un phénotype relativement homogène. Celui-ci consiste en une ataxie progressive à la marche débutant à l'adolescence qui s'accompagne d'une dysarthrie, de mouvements saccadés de poursuite oculaire et d'anomalies de la pallesthésie. À compter du milieu de la vingtaine, les patients présentent une amyotrophie distale et une perte complète des réflexes ostéo-tendineux. Il est important de noter que l'on retrouve chez tous ces patients une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique.

Une revue de la littérature nous a permis d'identifier trois ataxies à transmission autosomique récessive dont le phénotype pouvait s'apparenter à celui observé dans cette cohorte canadienne-française : SCAN1, AOA1 et AOA2 (pour plus de détails, voir l'introduction de ce mémoire). SCAN1 apparaît généralement entre l'âge de 10 et 20 ans et s'accompagne d'une neuropathie axonale sensitivo-motrice avec une amyotrophie distale et des déformations en pieds creux ressemblant à la maladie de Charcot-Marie-Tooth.²³ Pour sa part, AOA1 débute le plus souvent avant l'âge de 10 ans et se caractérise par une apraxie oculomotrice et une neuropathie périphérique sensitivo-motrice avec abolition des réflexes ostéotendineux, une amyotrophie et des anomalies du tact superficiel et de la pallesthésie.²²

Quant à AOA2, elle se présente vers l'âge de 15 ans et on retrouve chez tous les patients une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique. La majorité souffrent également d'une neuropathie sensitivo-motrice et 56% des atteints présentent une apraxie oculomotrice.⁶⁷

Nous avons voulu vérifier si la cohorte canadienne-française d'ataxie avec polyneuropathie et élévation de l'alpha-fœtoprotéine était allélique à l'une de ces trois maladies.

ÉTUDES DE LIAISON GÉNÉTIQUE ET RECHERCHE PRÉLIMINAIRE DE MUTATIONS

Nous avons procédé à des études de liaison génétique afin de déterminer si la forme d'ataxie avec polyneuropathie et élévation de l'AFP retrouvée dans la population canadienne-française était liée au locus de SCAN1, AOA1 ou AOA2.

Matériel et méthodes

Haplotypes et études de liaison génétique

L'ADN des patients et des apparentés sains a été isolé en utilisant des techniques usuelles.⁶⁸

Pour les trois loci candidats, nous avons utilisé des marqueurs polymorphiques : pour SCAN1 (14q31-q32) les marqueurs D14S1044, D14S291 et D14S593,²³ pour AOA1 (9p13.3) les marqueurs D9S165, D9S1788 et D9S1845^{48, 69} et pour AOA2 (9q34) les marqueurs D9S1863, D9S179, D9S1830, D9S1199, D9S915, D9S2157, D9S164, D9S66, D9S1818 et D9S1826.^{70, 71}

Lors de la construction d'haplotypes, les plus récentes cartes physiques d'ensembl.org (NCBI Build 33) et génétique de deCODE ⁷² ont été utilisées afin de positionner les marqueurs. Les réactions de PCR ont été effectuées dans un volume total de 12.5µl contenant 40ng d'ADN génomique, 125ng de chaque amorce, 200mM de dGTP, dCTP et dTTP, 25mM de dATP, 1.5mCi[³⁵S]dATP, 0.5 unités de Taq DNA polymerase (Perkin Elmer, Foster City, CA) et 1.25µl de tampon 10X Taq contenant 15mM MgCl₂ (Perkin Elmer, Foster City, CA). Les produits de PCR ont été chargés sur des gels dénaturants de polyacrylamide 5%. Suite à l'électrophorèse, les gels ont été séchés et des autoradiographies ont été obtenues. La fréquence des allèles dans la population a été établie en typant 50 Canadiens français non-apparentés. Des LOD scores ont été calculés en utilisant le logiciel MLINK de la suite FASTLINK version 3.0P.⁷³ Le mode de transmission a été considéré comme récessif avec pénétrance complète. La fréquence des allèles pathologiques a été estimée à 0.01. Les haplotypes ont été déduits à partir des données familiales.

Recherche de mutations

Pour identifier des mutations dans le gène *Ral guanine nucleotide dissociation stimulator* (*RALGDS*), les 18 exons de ce gène ont été séquencés. Les amorces de PCR ont été créées à l'aide du logiciel *PrimerSelect 4.03* (DNASTAR) et synthétisées par *Invitrogen* (Montreal, Canada). Les réactions de PCR ont été effectuées dans un mélange de 13µL contenant 0.2 mM de dNTP-A, 0.2 mM de dATP, 1X de BSA, tampon Taq à 1X final contenant 15mM de MgCl₂, 0.9 U de Taq polymerase, 1.15 µM de chaque amorce et 15.4 ng d'ADN.

L'amplification a été effectuée à l'aide d'une machine *GeneAmp PCR System 9700* selon un protocole consistant en une dénaturation de 5 min à 94°C suivi de 35 cycles de dénaturation à 94°C pour 30 sec, une hybridation à 55°C pour 30 secondes, une élongation à 72°C de 30 secondes et une élongation finale à 72°C de 5 min. Les produits de PCR ont été séquencés au Centre du Génome de Montréal. Les tracés ont été comparés à la séquence génomique AK127524.1 de *UCSC Genome Bioinformatics* (<http://genome.ucsc.edu>) en utilisant *SeqMan 4.03* (DNASTAR).

Résultats

Études de liaison génétique

SCAN1

Ce locus candidat sur le chromosome 14q31-q32 a été exclu en l'absence d'un déséquilibre de liaison (données non présentées).

AOA1

Ce locus candidat sur le chromosome 9p13.3 a été exclu en l'absence d'un déséquilibre de liaison (données non présentées).

AOA2

Une étude préliminaire utilisant 10 marqueurs polymorphiques (D9S1863, D9S179, D9S1830, D9S1199, D9S915, D9S2157, D9S164, D9S66, D9S1818 et D9S1826) suggérerait un haplotype partagé pour la majorité des chromosomes porteurs présents dans les 10

familles au locus candidat AOA2 sur le chromosome 9q34. Une étude détaillée des haplotypes nous a permis de définir un intervalle candidat de 1,64 Mb (moins de 7,23 cM) et de prédire qu'il existait quatre mutations distinctes dans la cohorte canadienne-française d'ataxie avec polyneuropathie et élévation de l'AFP (Figure 3).

		D9S1863	D9S179	D9S1830	D9S1199	D9S915	D9S2157	D9S164	D9S66	D9S1818	D9S1826
deCODE (cM)		140,35	143,19	145,65		146,34	146,54	146,92		150,42	157,73
UCSC (Mb)		128,78	130,37	130,99	131,11	131,17	131,31	131,53	132,01	132,58	133,89
Family	Mutation										
1P	1	3	2	4	2	7	4	5	9	2	3
1M	1	3	6	4	2	7	4	5	9	2	4
2	1	4	6	4	2	7	4	5	9	2	3
2	1	4	6	4	2	7	4	5	9	2	3
3P	1	3	6	4	2	7	4	5	9	2	3
3M	1	4	6	4	2	7	4	5	3	5	3
4P	1	3	6	4	2	7	4	5	9	2	2
4M	4	4	6	5	5	7	7	7	3	3	3
5P	2	5	2	3	1	7	3	8	8	4	1
5M	1	3	2	4	2	7	4	5	9	2	3
6P	1	3	2	4	2	7	4	5		2	3
6M	1	4	6	4	2	7	4	5		2	3
7M	1	4	6	4	2	7	4	5	9	2	3
7P	1	4	6	4	2	7	4	5	9	2	3
8M	1	3	6	4	2	7	4	5	1	5	1
8P	1	3	6	4	2	7	4	5	4	5	3
9	1	3	2	4	2	7	4	5	9	2	3
9	1	4	6	4	2	7	4	5	9	2	3
10M	3	4	2	4	2	7	3	4	9	3	3
10P	1	3	6	4	2	7	4	5	9	2	3

← 1,64 Mb →
 Intervalle candidat

Figure 3. Haplotypes pour le locus de l'AOA2 sur le chromosome 9q34.

Pour confirmer que ces haplotypes n'étaient pas le fruit du hasard, nous avons ensuite effectué des études de liaison qui nous ont permis de calculer un LOD score maximal de 9,86 avec le marqueur D9S2157 à $\theta = 0$ (Tableau III). Ceci nous permettait de démontrer que la cohorte canadienne-française est bien liée au locus de l'AOA2 sur le chromosome 9q34.

Tableau III. Valeurs de LOD score pour des marqueurs dans la région du locus de l'AOA2 sur le chromosome 9q34

Marqueur	Famille	θ					
		0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05
D9S1830	Toutes	4,25	4,21	4,15	4,09	4,02	3,95
D9S1199	Toutes	3,15	3,08	3	2,92	2,84	2,77
D9S915	Toutes	5,82	5,71	5,59	5,47	5,35	5,23
D9S2157	Toutes	9,86	9,63	9,39	9,15	8,92	8,68
	1	3,03	2,98	2,92	2,86	2,80	2,74
	2	2,31	2,26	2,22	2,17	2,13	2,08
	3	0,85	0,83	0,81	0,79	0,76	0,74
	4	0,85	0,83	0,80	0,77	0,75	0,72
	5	0,73	0,71	0,68	0,66	0,64	0,62
	6	1,45	1,41	1,38	1,34	1,30	1,26
	7	0,44	0,42	0,41	0,39	0,38	0,37
	8	-0,18	-0,17	-0,16	-0,15	-0,14	-0,14
	9	0,25	0,24	0,23	0,22	0,21	0,19
	10	0,12	0,12	0,11	0,10	0,10	0,09
D9S164	All	4,91	4,77	4,63	4,49	4,35	4,21

Recherche de mutations

Exclusion RALGDS

Dans l'intervalle candidat obtenu par l'étude des haplotypes (figure 4), le gène *RALGDS* s'imposait comme le meilleur candidat. Nous pouvions spéculer qu'une dysfonction ou l'absence de ce gène exprimé dans le système nerveux central⁷⁴ peut conduire à une maladie neuronale. En effet, *RALGDS* stimule la dissociation du GDP des GTPases *ralA* et *ralB*⁷⁵ et interagit avec H-Ras, K-Ras et Rap.⁷⁶ Ras et Rap sont considérés comme des agents de régulation indépendants de la potentialisation et de la dépression des synapses dans le système nerveux central⁷⁷ et les gènes Ras sont reconnus depuis longtemps comme des proto-oncogènes,⁷⁸ ce qui était particulièrement intéressant dans l'étude d'une maladie apparentée à l'AT. Nous avons séquencé 20 amplicons qui nous ont permis d'évaluer toute

la séquence codante de 3 629 pb de *RALGDS* répartie sur 18 exons. Nous séquencions l'ADN de cinq atteints (deux homozygotes pour la mutation 1 et un hétérozygote pour chacune des 3 autres mutations) et d'un témoin. *RALGDS* a été exclu comme gène responsable par séquençage direct en l'absence de mutation dans les exons et les jonctions intron/exon (données non présentées).

Chapitre 2 : Article scientifique

CONTRIBUTION DES CO-AUTEURS

Antoine Duquette : Revue de dossiers, identification et description clinique des cas, recrutement des familles, identification des maladies candidates, génotypage, haplotypage, études de liaison, définition de l'intervalle candidat, prédiction du nombre de mutations distinctes, rédaction du manuscrit.

Katel Roddier : Participation au génotypage et haplotypage, identification et caractérisation des mutations par séquençage du gène *SETX*, études de prévalence des mutations par DASO,¹ contribution à la rédaction du manuscrit.

Julia Mc Nabb-Baltar : Identification des dossiers des cas susceptibles d'être atteints de l'AOA2, participation technique au génotypage.

Isabelle Gosselin : Participation technique au génotypage.

Anik St-Denis : Participation technique au génotypage.

Marie-Josée Dicaire : Participation technique au génotypage.

Lina Loisel : Infirmière responsable du recrutement des familles et des prélèvements sanguins.

Damian Labuda : Supervision de l'étude DASO de prévalence des mutations.

Luc Marchand : Évaluation clinique de certains cas.

¹ Les aspects de l'article auxquels seule madame Roddier a participé seront traités dans son mémoire de maîtrise en biologie moléculaire (Université de Montréal) et n'apparaîtront pas dans notre discussion. Les travaux des deux candidats qui ont mené à la rédaction de cet article sont substantiels et suffisamment distincts pour mériter que l'article soit reproduit dans les deux mémoires.

Jean Mathieu : Évaluation clinique de certains cas.

Jean-Pierre Bouchard : Description originale, évaluation clinique de certains cas.

Bernard Brais : Identification des cas, recrutement des familles, évaluation clinique, supervision lors des études de liaison et la recherche de mutations, correction du manuscrit.

Original article

MUTATIONS IN *SENATAXIN* RESPONSIBLE FOR QUEBEC CLUSTER OF ATAXIA WITH NEUROPATHY

Antoine Duquette, MD,¹ Katel Roddier, BSc,¹ Julia Mc Nabb-Baltar,¹ Isabelle Gosselin,¹ Anik St-Denis, MSc,¹ Marie-Josée Dicaire, BSc,¹ Lina Loisel,¹ Damian Labuda, PhD,² Luc Marchand, MD, FRCPC,³ Jean Mathieu, MD, FRCPC,⁴ Jean-Pierre Bouchard, MD, FRCPC,⁵ and Bernard Brais, MD, MPhil, PhD^{1,3,4}

¹ Laboratoire de neurogénétique, Centre de recherche du CHUM, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Département de Pédiatrie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

³ Clinique d'ataxie du CHUM, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Clinique des maladies neuromusculaires, Carrefour de la Santé de Jonquière, Saguenay, Quebec, Canada

⁵ Service de neurologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Université Laval, Quebec, Quebec, Canada

Sous presse, *Annals of Neurology*.

Accepté pour publication le 4 janvier 2005.

ABSTRACT

Senataxin was recently identified as the mutated gene in ataxia-oculomotor apraxia 2 (AOA2) which is characterized by ataxia, oculomotor apraxia and elevated alpha-fetoprotein. In this study we evaluated 24 ataxic patients from 10 French-Canadian families. All cases have a homogeneous phenotype consisting of a progressive ataxia appearing between ages 2 and 20 (mean 14.8) with associated dysarthria, saccadic ocular pursuit, distal amyotrophy, sensory and motor neuropathy and elevated alpha-fetoprotein but absence of oculomotor apraxia. Linkage disequilibrium was observed with markers in the AOA2 locus on chromosome 9q34. We have identified four mutations in *senataxin* in the French-Canadian population including two novel missense mutations : the 5927T→G mutation changes the leucine encoded by codon 1976 to an arginine in the helicase domain (L1976R) and the 193G→A mutation changes a glutamic acid encoded by codon 65 into a lysine in the N-terminal domain of the protein (E65K). The common L1976R mutation is shared by 17 of the 20 (85%) carrier chromosomes. The study of this large French-Canadian cohort better defines the phenotype of this ataxia and presents two novel mutations in *senataxin* including the more common founder mutation in the French-Canadian population.

INTRODUCTION

Ataxias are a heterogeneous group of diseases with considerable clinical overlap among the different forms.⁷⁹ The uncovering of population clusters of cases has accelerated the clinical characterization and positional cloning of genes for many ataxias.^{14, 64, 65} In 1980, Jean-Pierre Bouchard described a new form of recessive ataxia (Charcot-Marie-Tooth disease, progressive ataxia and tremor, MIM 214380). He documented the existence of a large French-Canadian family living in New-Brunswick in which seven of the 20 children were affected by an ataxia with a distal amyotrophy.² This ataxia shares some features with : ataxia-oculomotor apraxia syndrome (AOA1, 9p13.3, MIM 208920),^{21, 80, 81} the spinocerebellar ataxia, autosomal recessive, with axonal neuropathy type I (SCAN1, 14q31-q32, MIM 607250)²³ and ataxia-oculomotor apraxia 2 (AOA2, 9q34, MIM 606002).^{70, 71, 82} Mutations responsible for AOA2 have recently been identified in the *senataxin* (*SETX*) gene that contains a domain found in superfamily 1 of helicases and is the human ortholog of yeast *Sen1p* gene.⁵¹ In this study, we describe 10 French-Canadian families segregating in a recessive mode the same ataxia as described by Bouchard.² We demonstrate that they are linked to the AOA2 locus on chromosome 9q34 and describe four mutations in the *SETX* gene including two novel missense mutations. This is the largest regional cluster ever described of this recessive ataxia. This new French-Canadian founder effect allows a better description of the clinical phenotype and of the evolution of this recessive ataxia.

SUBJECTS AND METHODS

Clinical evaluation

This project was approved by the Centre de recherche du CHUM's institutional Ethics Committee. Patients were recruited through specialized ataxia clinics and treating neurologists. Informed consent was obtained from patients and all living family members. Detailed medical histories were obtained and complete neurological examinations were performed on all living participants by experienced neurologists (BB, JPB, JM and LM). Electromyography (EMG) and nerve conduction studies results were collected from charts. Brain MRIs were available for 12 patients. Measurements of serum alpha-fetoprotein levels were performed using standard methods on all 19 living patients in 10 different hospital diagnostic laboratories. The absolute elevation of alpha-fetoprotein levels was calculated by dividing the observed value by the different laboratories' highest normal value.

Mutation analysis

DNA was isolated from blood samples using standard techniques.⁶⁸ Genomic DNA sequencing of the 26 exons and intron/exon junctions was performed to identify pathogenic mutations in the *SETX* gene. PCR primers were designed using *PrimerSelect 4.03* (DNASTAR) and synthesized by *Invitrogen* (Montreal, Canada). The L1976R mutation was amplified using the primers : 5'CTT TGG TGT CCT TGT CTT GTC TGA3' and 5'CTC CCT CTG CCA CCC TTT TCT3', the R1363X mutation was amplified with the primers : 5'CAG CGG TCT TTG GAT TAT GTA G3' and 5'GTT TTG CTT TTA TGG TTT CTG GTT3', the frameshift after the Ins1690T mutation was amplified using the primers :

5'CTT CAG CAC TTT CAC CGT CTC TAA3' and 5'TCT CAT TTT CAC TCA GCA AGG TAA3' and the E65K mutation was amplified with the primers : 5'GGC TTT CTA GGT CGT CAC ATT CAG3' and 5'CAC TTC GGC CTA GGA GAC ACA GC3'. PCR was performed in 13µL of a mixture containing 0.2 mM of dNTP, 1X of BSA, Taq tampon at 1X final containing 15mM of MgCl₂, 0.9 U of Taq polymerase, 1.15 µM of each primer and 15 ng of DNA. The amplification procedure performed with a *GeneAmp PCR System 9700* consisted of a hot-start of 5 min at 94°C followed by 35 cycles of denaturing at 94°C for 30 sec, annealing at 55°C for 30 sec, elongation at 72°C for 30 sec and a final elongation at 72°C for 5 min. PCR products were sequenced at the Montreal Genome Center. Sequence traces were compared to the genomic sequences KIAA0625 and AK022902 from *UCSC Genome Bioinformatics* (<http://genome.ucsc.edu>) using *SeqMan 4.03* (DNASTAR).

Mutation prevalence analysis

L1976R and E65K mutation prevalence studies were done by typing 154 samples from the Gaspésie region, which included 82 French-Canadian and 72 Anglo-Norman controls. Dynamic allele-specific oligonucleotide (DASO) hybridization was performed using the method described by Bourgeois et al.⁸³ The oligonucleotides, 5'TGT TGG CCT CCT CTA TC3' (T_m=51.44°C) and 5'TGT TGG CCG CCT CTA TC3' (T_m=58.22°C) served as probes/competitors to type the 5927T→G polymorphism of the L1976R mutation, and 5'GGG AAT TAG AAA CCT TA3' (T_m=44.43°C) and 5'GGG AAT TAA AAA CCT TA3' (T_m=44.81°C) served as probes/competitors to type the 193G→A polymorphism of the E65K mutation. Control samples that were suspected of carrying mutations were sequenced.

RESULTS

Cluster of 10 families with a homogeneous AOA2 phenotype without oculomotor apraxia

This study describes the clinical features of 24 French-Canadian cases of ataxia accompanied by distal amyotrophy belonging to 10 families including the seven cases previously described by Bouchard in 1980² (Figure 1). The 19 living cases were reexamined (mean age at examination : 41.4, 22-55 years). They present a clinically homogeneous phenotype and similar evolution. All cases share : progressive gait ataxia, cerebellar dysarthria, saccadic ocular pursuit and progressive distal amyotrophy (Table 1). Only patient 19 retains deep tendon reflexes at the age of 22. Vibration sense is always impaired while position sense is affected in 74% and touch in 57%. Gaze nystagmus is present in 91% of cases and strabismus in 30%. None was found to have ocular motor apraxia as defined by the inability to generate volitional horizontal saccades with preserved reflex eye movements.⁸⁴ None has cardiomyopathy or telangiectasia. Scoliosis is present in five patients (22%). Tremor, which was part of Bouchard's original presentation, is an inconsistent feature present in 57% of cases and was not observed in the recent examination of the youngest member of the original family at age 43 (Table 1).

Seven families originate from northeastern Quebec and one from bordering New Brunswick. Interestingly, families 4, 6 and 9 are found in a cluster of three isolated coastal villages at the tip of the Gaspésie peninsula. This geographical distribution further suggested that many if not most patients shared a single historical mutation.

Laboratory findings

The work-up of 19 cases revealed in all an elevation of serum alpha-fetoprotein (5.1 times normal, 1.4 - 18.2) (Table 1). Measured CK (n = 4), vitamin E (n = 4) and albumin levels (n = 8) were normal. Total serum cholesterol levels were measured in 10 patients and were found to be only mildly elevated in four patients ($1.07\text{-}1.44 \times$ upper limit of normal).

Patient 19, who retained deep tendon reflexes, was the only one who showed no denervation on EMG at the age of 20. In the other 12 tested patients, denervation was severe in the lower limbs. Motor nerve conduction velocities were normal or slightly slowed and amplitudes were mildly diminished. No sensory action potentials were detected in all cases. Sural nerve biopsies in patients 21 (at age 22) and 22 (at age 20) showed chronic axonal neuropathy with preferential loss of large myelinated fibers. MRIs were performed on 12 patients and showed isolated cerebellar atrophy in seven cases and more extensive pontocerebellar atrophy in five. Lymphoblastoid cells of patient 24 did not show increased radiosensitivity as observed in ataxia-telangiectasia.⁸⁵

Clinical evolution

The size of this cohort and the multiple chronological evaluations allow disease evolution to be better appraised. Intervals of more than four years between examinations were available for 16 patients. The earliest neurological evaluation was completed at age 7 for case 19. It was requested because the child was felt to have an unsteady gait compared to her classmates and possibly a slightly slurred speech. The neurological evaluation was considered entirely normal and all deep-tendon reflexes were present. No EMG was performed at the time. This patient was later able to play high school volleyball, suggesting

that the gait clumsiness was indeed very slight. Patients and parents report gait unsteadiness as the initial symptom at an average age of onset of 14.8 (2-20). AFP was not measured in this or any other patient before age 21. Patients may have normal deep tendon reflexes until their twenties but eventually lose them progressively starting in the lower limbs. Distal amyotrophy usually becomes obvious only in the late twenties. The loss of vibration sense is progressive and probably accompanies the first symptoms. The evolution of the gait ataxia forced most patients to use a wheelchair for long distances by their mid-twenties. However, many are still able to walk short distances with support even in their forties. Intelligence appears to be normal and does not decline with age. Five deaths occurred among the 24 cases. One death was accidental. One patient died of lymphoma and another of intestinal cancer. Two causes of death were unspecified. Therefore, life expectancy is probably within the normal range. Denervation on EMG was documented to antedate atrophy in cases 7, 8 and 22. No serial MRIs were available for review.

Linkage and mutation analysis

During a preliminary screening of candidate loci, haplotype sharing was established among the 10 families for several markers mapped to the AOA2 locus on chromosome 9q34 and linkage analysis for these markers was performed. A maximum cumulative LOD score of 9.86 was established with marker D9S2157 at $\theta = 0$ (data not shown). A detailed 5 markers haplotype analysis predicted that four mutations should be found in our cohort. Once *SETX* was identified as the mutated gene in AOA2, we screened its 26 exons and intron/exon junctions for mutations by direct sequencing.⁵¹ On 17 of the 20 carrier chromosomes, we identified a novel 5927T→G (L1976R) mutation. Most cases were homozygous for this

mutation but patients from families 4 (cases 14 and 16), 5 (cases 17 and 18) and 10 (case 24) were heterozygous as predicted by haplotypes. On one carrier chromosome for cases 17 and 18, we found a previously described heterozygous 4087C→T (R1363X) nonsense mutation predicted to truncate the protein to 1362 aa.⁵¹ For case 24, we found a previously described heterozygous 5070insT mutation causing a frameshift in codon 1690 and the truncation of the protein to 1698 aa (Ins1690T).⁵¹ Finally, we identified a novel heterozygous 193G→A (E65K) mutation for cases 14 and 16 of family 4. The screening of control samples from Gaspésie uncovered a total of five carriers (three of Anglo-Norman and two of French-Canadian backgrounds) of the L1976R common French-Canadian mutation and no carriers of the rarer E65K mutation.

According to these results, we estimate the carrier rate to be 3.5% (1:28) for Quebecois of Anglo-Norman origin and 2.1% (1:47) in the French-Canadian population of Gaspésie for the L1976R mutation. No homozygote carrier of the mutations L1976R and E65K was uncovered, further supporting that they are indeed causal mutations.

DISCUSSION

This study describes a large cluster of AOA2 French-Canadian families linked to chromosome 9q34. The fairly homogeneous AOA2 phenotype is characterized in all patients by the onset in the early teens of a progressive gait ataxia, dysarthria, saccadic ocular pursuit and impaired vibration sense. The progression by the mid-twenties leads to the appearance of distal amyotrophy and complete loss of deep tendon reflexes. Life-

expectancy is probably in the normal range with patients living to their sixties without cardiomyopathy. Increased serum alpha-fetoprotein is a good biological marker for the disease but is not specific as it is also elevated in ataxia-telangiectasia and some isolated cases with phenotypes similar to AOA2 that may represent variants of the disease.^{86, 87} As shown in the previous large international study by Le Ber et al.⁶⁷ oculomotor apraxia is not a universal finding in this ataxia. In that multi-ethnic cohort, ocular apraxia was observed in only 56% of patients. In French-Canadian patients, none had clear oculomotor apraxia but ocular pursuit was saccadic in all cases.

Prior to the identification of the mutated gene, two studies have described the variable phenotype of recessive ataxia cases linked to 9q34. Five Pakistani brothers who developed ataxia in late childhood or late teens were described to have a severe gait ataxia with mild ataxia of the limbs and trunk, absent lower-limb deep tendon reflexes, abnormal ocular pursuit and nerve conduction studies that showed absent sensory potentials.⁷¹ They also had severe oculomotor apraxia, saccade palsy and no nystagmus. Amyotrophy, alpha-fetoprotein levels and EMG findings were not described. Two Japanese families also linked to chromosome 9q33-34 were described with an overlapping phenotype.⁷⁰ The four siblings from the first family were characterized by a truncal ataxia appearing around 20 years old, decreased vibration and position sense and muscle weakness in the lower limbs. Ocular findings included gaze nystagmus, saccadic eye movements but, as in the French-Canadian cases, no oculomotor apraxia was observed. They also presented elevation of alpha-fetoprotein and absent sensory action potential in the lower limbs with decreased motor conduction velocity. Interestingly, they had telangiectasia over the bulbar conjunctiva and

elevated CK and γ -globulins levels.⁸² The patient from the second Japanese family shared most of the clinical characteristics but did not have elevated alpha-fetoprotein, CK or γ -globulins. In a recent study, 18 more ataxia patients from six families in France, the West Indies, Turkey, Morocco and Portugal were linked to the 9q34 locus.⁶⁷ The mean age at onset was 15.1 years. While all patients had elevated AFP, 92% showed sensory motor neuropathy and only 56% presented oculomotor apraxia. One of those patients was further detailed clinically with two others from a second family of Caucasian origin.⁸⁸ The French-Canadian cases we have studied appear to have a slightly more severe phenotype. In our study, the distal amyotrophy is a more striking feature and patients use a wheelchair earlier in their evolution.

The patients evaluated in this study can be differentiated from other autosomal recessive ataxias based on the clinical presentation and its association with an elevation of AFP. The slower progression and the absence of cardiomyopathy and, in most cases, of scoliosis help distinguish it from Friedreich ataxia. Any clinical doubt involving autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay can be resolved clinically by the absence of spasticity and hypermyelinated fibers on retinal examination. AOA1 can be excluded because of its earlier age of onset (mean 4.7, 1-15) and the universal occurrence of oculomotor apraxia.⁸⁰ Early-onset cerebellar ataxia with hypoalbuminemia (EOCA-HA) can be easily differentiated also by its hypoalbuminemia.⁴⁸ Spinocerebellar ataxia with neuropathy type 1 (SCAN1) can be excluded because it is not associated with elevated alpha-fetoprotein.²³ Except for isolated ataxia cases, ataxia-telangiectasia is the only other ataxia where elevated AFP has been clearly described.²³ However, it can be differentiated

because AOA2 has a later age of onset, does not show telangiectasia in the majority of cases nor any immunological deficit. Furthermore, there is no evidence that they have an increased susceptibility to cancer, although in our study two cases died of cancer in their fifties.

The higher prevalence of AOA2 in northeastern Quebec and the sharing by 85% of carrier chromosomes of the same founder mutation defines this ataxia as a new disease with a French-Canadian founder effect. Since the phenotype observed in our population is homogeneous, we have not been able to identify a phenotype-genotype correlation despite having four different mutations. This may be because the L1976R mutation present in at least one copy in all cases may be the major determinant of severity. The L1976R common mutation lies in the helicase domain of senataxin. It has been demonstrated that loss of function associated with amino acid substitutions in the helicase domain of yeast ortholog Sen1p causes altered processing of different RNAs.⁸⁹⁻⁹² Also of interest is the novel E65K mutation in the N-terminal domain which suggests that it may be situated in a functional region. Since French-Canadian patients seem to have overall a normal development and that the disease phenotype appears in adolescence, we hypothesize that *SETX* may play a role in maintaining cerebellar, anterior horn and dorsal root neuron survival. This possibility is further suggested by the recent finding that amyotrophic lateral sclerosis 4 (ALS4, OMIM 602433) is allelic to AOA2. ALS4 was linked to chromosome 9q34⁹³ and the candidate region was further refined to a 3 cM interval on chromosome 9q34 that included *SETX*. It has an autosomal dominant transmission and is characterized by a juvenile age of onset (mean 23, 1-63 with asymptomatic carriers), a slow progression, distal

limb amyotrophy and pyramidal signs associated with severe loss of motor neurons in the brainstem and spinal cord.⁹⁴ Three mutations responsible for this disease have been identified in *SETX*. They are L389S, R2136H and T3I substitutions with only the second being in the helicase domain.

The description of this new French-Canadian founder effect for AOA2 helps define its phenotype in particular by underlining that oculomotor apraxia is not a universal finding in this ataxia. This raises the concern that ataxia-oculomotor apraxia 2 may not be the best nosographic label for this condition. We would favor a name such as spinocerebellar ataxia, autosomal recessive, with axonal neuropathy type 2 (SCAN2) to distinguish it from SCAN1. Stressing the association between the ataxia and the neuropathy will help clinicians in their workup of these patients to distinguish them from the more common Friedreich ataxia. In French Canada, the identification of four causal mutations will greatly improve diagnosis and genetic counseling. The high carrier rate of the common mutation in the Gaspésie region will require the design of better information programs for families and the local communities.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all patients and their families for their essential participation in this study. We would also like to thank colleagues who provided samples : Serge Melançon, Massimo Pandolfo and Andrea Richter. We acknowledge the technical support of the Genome Quebec Innovation Centre for their support in the sequencing. B.B. is a chercheur-boursier of the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ). This project was supported by grants from the Association Canadienne des Ataxies Familiales and the Neuromuscular Research Partnership Program of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Muscular Dystrophy Canada (MDC) and the Canadian Amyotrophic Lateral Sclerosis Association.

Table I. Clinical features in 24 French-Canadian patients with a similar ataxic phenotype

Individual	Family																							
	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	7	8	9	10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Gender	M	M	M	M	F	F	M	M	F	F	M	M	F	F	M	M	F	M	F	F	F	M	M	M
Age of death	67	50	56	49																				
Age at study					55	51	43	51	49	48	42	53	44	42		33	42	41	22	22	38	36	49	25
Age at onset					16	11	15	15	16	12	14	17	15	18	15	16	20	17	2	17	15	16	14	15
Gait ataxia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Limb ataxia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tremor	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+		+	+	+	+	+	-	-	-	-
Cerebellar dysarthria	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gaze nystagmus	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	-
Saccadic smooth pursuit	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Strabismus	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-		-	-	+	-	-	-	-	+	-
Oculomotor apraxia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distal muscle weakness	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	-	+	+	+	+
Distal amyotrophy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Deep tendon reflexes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	+	-	-	-	-	-
Impaired vibration sense	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Impaired position sense	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-		+	-	+	-	-	-	+	+	-
Impaired touch	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+		+	+	+	+	-	+	+	+	-
Telangiectasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spasticity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Scoliosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-		-	+	-	-	+	+	-	+	-
Cardiomegaly	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
MRI	CA				CA				CA				CA				CA				PCA			
Elevated AFP					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Elevated CK																-		-	-		-			
Elevated total cholesterol								-	-				+			+	-	+	-		-	-	+	
Abnormal vitamin E																-								-

AFP = Alpha-fetoprotein; CK = Creatine kinase; CA = Cerebellar atrophy; PCA = Pontocerebellar atrophy

* *accidental death*

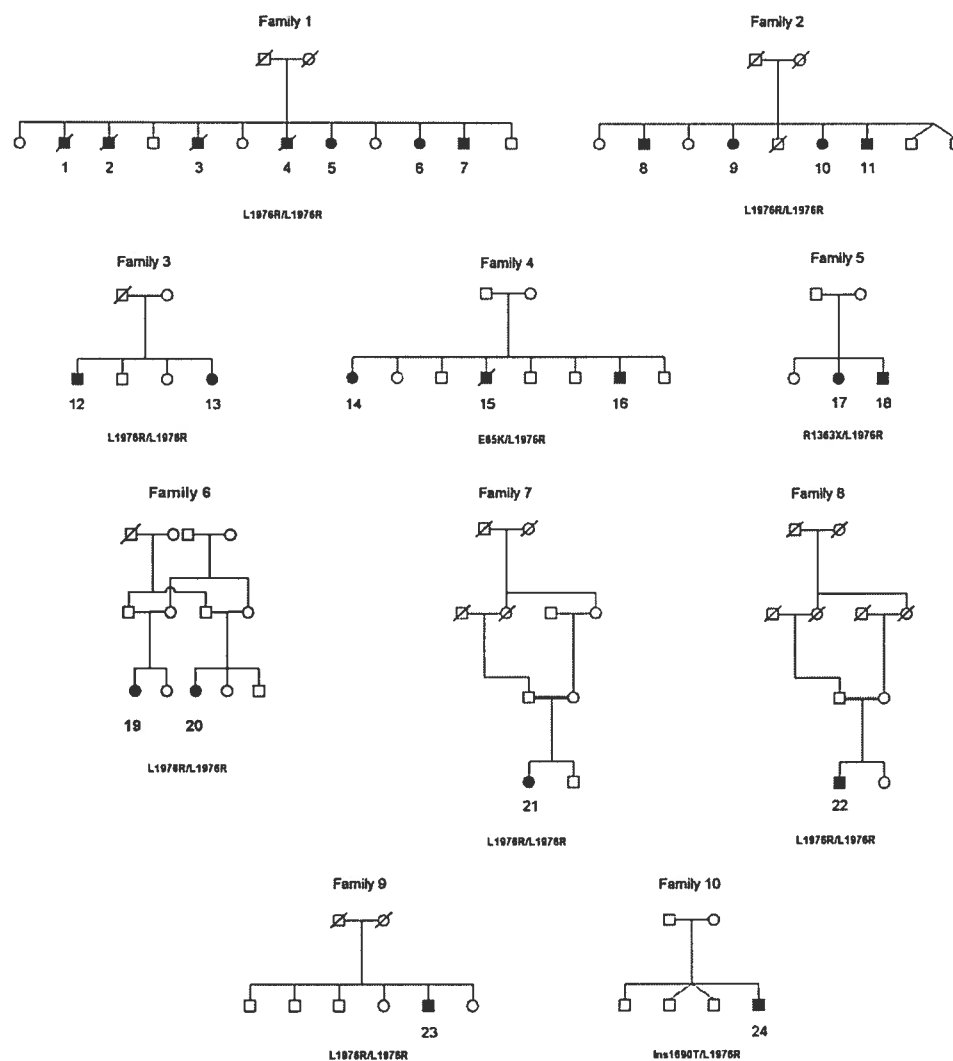


Figure 1. Pedigrees of 10 French-Canadian AOA2 families without oculomotor apraxia. Patients from families 4 (E65K/L1976R), 5 (R1363X/L1976R) and 10 (Ins1690T/L1976R) are heterozygous. Patients from other families are homozygous for the L1976R mutation.

Discussion

RÉSUMÉ CLINIQUE

Nous avons donc décrit la plus importante cohorte régionale d'AOA2 jamais identifiée. Le phénotype observé est relativement homogène et consiste en une ataxie progressive à la marche débutant à l'adolescence qui s'accompagne d'une dysarthrie, de mouvements saccadés de poursuite oculaire et d'anomalies de la pallesthésie. À compter du milieu de la vingtaine, les patients présentent une amyotrophie distale et une perte complète des réflexes ostéo-tendineux. Les patients ont apparemment une espérance de vie normale et atteignent la soixantaine sans cardiomyopathie. L'augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique constitue un excellent marqueur biologique de la maladie mais elle n'est pas spécifique puisqu'elle est également élevée dans l'ataxie-télangiectasie. Une telle augmentation est aussi décrite dans quelques cas isolés d'ataxie dont le phénotype s'apparente à l'AOA2 et qui pourraient être des variantes de la maladie.^{86, 87} Nous proposons les critères diagnostiques suivants pour l'AOA2 : apparition d'une ataxie progressive entre l'enfance et la fin de l'adolescence, dysarthrie, mouvements saccadés de poursuite oculaire, neuropathie sensitivo-motrice avec amyotrophie distale, augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique, transmission selon un mode autosomique récessif et présence de mutations dans le gène *SETX*. Il a déjà été démontré dans une étude internationale récente que l'apraxie oculomotrice n'est pas universellement observée⁶⁷ et nous estimons qu'elle ne devrait par conséquent pas faire partie des critères. En effet, dans cette cohorte multiethnique, l'apraxie oculomotrice n'était présente que chez 56% des patients alors que nous n'avons observé aucun cas dans la cohorte canadienne-française. Ces critères devraient aider les cliniciens

dans l'évaluation des patients ataxiques, particulièrement dans la population canadienne-française où l'AOA2 semble plus fréquente.

PHYSIOPATHOLOGIE ET LOCALISATION DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES CÉRÉBELLEUX

Ataxie à la marche

L'ataxie à la marche retrouvée chez les patients AOA2 canadiens-français traduit probablement une atteinte précoce du vermis et du lobe antérieur. Peu d'études portent spécifiquement sur la physiopathologie des troubles de marche d'origine cérébelleuse mais on croit qu'il s'agit d'un contrôle insuffisant des forces d'interaction dynamique comme on retrouve dans les mouvements multi-articulaires.⁹⁵

Dysarthrie

La topographie du contrôle cérébelleux de la parole est encore moins bien établie. Il est néanmoins suggéré par plusieurs groupes qu'une petite région paravermienne dans les hémisphères cérébelleux supérieurs soit impliquée.³

Mouvements saccadés de poursuite oculaire

Le cervelet est impliqué dans le contrôle des mouvements oculaires à titre d'intégrateur neural. Entre autres, les voies cérébelleuses contribuent à la stabilisation d'une cible en mouvement sur la rétine. On croit que le flocculus est la structure principalement

responsable de cette tâche mais on a aussi démontré chez l'humain que des lésions du vermis s'accompagnent d'une poursuite oculaire saccadée.⁹⁶

Ainsi, la disproportion entre l'atteinte tronculaire et l'atteinte appendiculaire, la dysarthrie et la poursuite oculaire saccadée suggèrent chez les Canadiens français atteints d'AOA2 une atteinte préférentielle des structures médianes du cervelet. Des études radiologiques et neuropathologiques seront toutefois nécessaires pour en faire la preuve.

POLYNEUROPATHIE DANS LA COHORTE AOA2 CANADIENNE-FRANÇAISE

Les patients canadiens-français de la cohorte AOA2 présentent cliniquement une amyotrophie distale et une diminution de la pallesthésie. L'EMG montre des signes de dénervation alors qu'il y a absence de potentiel d'action sensitif et une légère diminution de l'amplitude motrice lors de l'étude des vitesses de conduction. Par ailleurs, on retrouve une perte des grosses fibres myélinisées aux deux biopsies nerveuses obtenues.

Nous pouvons donc conclure que le phénotype canadien-français de l'AOA2 s'accompagne d'une polyneuropathie sensitivo-motrice de type axonal avec atteinte prédominante des grosses fibres myélinisées. Les données disponibles actuellement ne nous permettent malheureusement pas de distinguer s'il s'agit d'une axonopathie ou d'une neuronopathie primaire et des études neuropathologiques plus poussées pourraient nous renseigner sur l'atteinte des ganglions des racines dorsales et des cornes antérieures.

HYPOTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ÉLEVATION DE L'ALPHA-FŒTOPROTÉINE CHEZ LES PATIENTS AOA2

L'alpha-fœtoprotéine joue chez le fœtus le rôle de l'albumine et est synthétisée par le foie.⁹⁷ Dès la naissance, les niveaux de cette protéine deviennent indétectables dans le sang. On retrouve des niveaux élevés chez les patients souffrant de tumeurs germinales et hépatiques.⁹⁸ Tel que mentionné plus tôt, l'ataxie-télangiectasie représentait jusqu'à dernièrement la seule ataxie héréditaire avec une augmentation bien documentée de l'alpha-fœtoprotéine. On croit qu'un contrôle transcriptionnel aberrant au niveau hépatique serait responsable de cette anomalie.⁴⁴ Rien ne nous permet de croire que l'origine tissulaire de cette protéine est différente chez les patients souffrant d'AOA2 mais il serait hasardeux de nous avancer sur le sujet sans en faire une étude formelle.

COMPARAISON DU PHÉNOTYPE CANADIEN-FRANÇAIS AVEC CEUX D'AUTRES COHORTES AOA2/SCAR1

Avant l'identification de mutations dans le gène *SETX*, deux études avaient décrit le phénotype variable des cas d'ataxie récessive liés au 9q34. Cinq frères pakistanais ont développé une ataxie entre la fin de l'enfance et la fin de l'adolescence.⁷¹ On décrivait alors une importante ataxie à la marche, l'absence de réflexes ostéo-tendineux, une poursuite oculaire anormale et l'absence de potentiels d'action sensitifs lors de la mesure des vitesses de conduction. Ils présentaient aussi une apraxie oculomotrice et une paralysie des saccades

sans nystagmus. On ne décrivait pas d'amyotrophie, de mesure des niveaux d'alpha-fœtoprotéine ou de trouvailles à l'EMG. Une liaison au 9q33-34 a aussi été rapportée chez deux familles japonaises avec un phénotype semblable.⁷⁰ Dans la première famille, les quatre membres de la fratrie présentent une ataxie tronculaire apparue entre 19 et 20 ans, des altérations de la pallesthésie et de la proprioception ainsi qu'une faiblesse des membres inférieurs. À l'instar des patients canadiens-français, on note chez eux des mouvements saccadés de poursuite oculaire mais aucune apraxie oculomotrice. L'alpha-fœtoprotéine est augmentée, aucun potentiel d'action sensitif n'a pu être détecté dans les membres inférieurs et les vitesses de conduction motrice sont abaissées dans les membres inférieurs. Toutefois, contrairement aux patients canadiens-français, ils présentent des télangiectasies au niveau des conjonctives bulbaires et une augmentation des CK et des γ -globulines. Le patient de la seconde famille japonaise partageait l'ensemble de ces caractéristiques cliniques à l'exception des augmentations d'AFP, CK et γ -globulines. Dans une étude récente, 18 patients provenant de six nouvelles familles originaires de France, des Caraïbes, de Turquie, du Maroc et du Portugal ont été liés au locus 9q34.⁶⁷ L'âge moyen de début de la maladie est de 15,1 ans. Alors que tous les patients présentaient une augmentation de l'AFP, on décrit une neuropathie sensitivo-motrice chez 92% d'entre eux et une apraxie oculomotrice chez seulement 56%. Le phénotype observé chez les Canadiens français nous apparaît comme un peu plus sévère puisque l'amyotrophie semble plus marquée et l'utilisation du fauteuil roulant est plus précoce.

COMPARAISON DU PHÉNOTYPE CANADIEN-FRANÇAIS AVEC CELUI DE L'ALS4

Des mutations dans *SETX* ont été identifiées comme responsables de la sclérose latérale amyotrophique de type 4 (ALS4), une forme autosomique dominante rare de sclérose latérale amyotrophique juvénile.⁹⁹ Elle est caractérisée par la lente progression d'une faiblesse musculaire distale avec amyotrophie et la présence de signes pyramidaux apparus avant l'âge de 25 ans. Il est à noter qu'on ne retrouve chez ces patients des anomalies sensitives que très rarement et que les muscles bulbaires et respiratoires sont épargnés. En électrophysiologie, on décrit une neuronopathie motrice chronique avec une atteinte plus sévère des muscles distaux. L'amplitude des potentiels d'action moteurs est diminuée alors que celle des potentiels d'action sensitifs est normale. Les vitesses de conduction sensitive et motrice sont normales ou légèrement diminuées. À l'autopsie de deux patients, on a retrouvé une perte importante des neurones des cornes antérieures et une dégénérescence des voies corticospinales. Malgré l'absence d'anomalies sensitives, on a aussi noté une perte de neurones dans les ganglions des racines dorsales et une dégénérescence des colonnes dorsales. Une perte axonale significative a également été décrite dans les racines sensitives et motrices ainsi que dans les nerfs périphériques.⁹⁹ Ce phénotype est différent de celui observé chez les patients atteints d'AOA2 mais la composante motrice de la neuropathie est partagée par les deux conditions.

HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA NEURODÉGÉNÉRESCENCE CHEZ LES PATIENTS AOA2

Considérant les similitudes entre les phénotypes de l'AF et des ataxies par défaut de réparation des bris simple-brin d'ADN, on peut se demander si leurs mécanismes physiopathologiques partagent une voie commune. En effet, nous avons vu que la mort neuronale dans l'AF était probablement secondaire à la production de radicaux libres. Par ailleurs, dans les ataxies avec défaut de réparation des bris simple-brin d'ADN, on croit que la production de radicaux libres génère des bris qui ne pourraient pas être réparés adéquatement. La somme de ces lésions amènerait la mort cellulaire.

Si on pose l'hypothèse que des neurones consommant une quantité élevée d'énergie mettent plus de pression sur la chaîne respiratoire mitochondriale, on peut imaginer que la distribution de l'atteinte observée dans l'AF est reliée à une plus grande production de radicaux libres dans ces cellules à haute demande énergétique. Par ailleurs, dans les ataxies par défaut de réparation de bris simple-brin d'ADN, une plus grande demande d'énergie impliquerait elle aussi un plus grand stress sur la chaîne respiratoire, la génération de plus de radicaux libres et, par conséquent, une augmentation du nombre de bris d'ADN. Ainsi, les neurones consommant le plus d'énergie pourraient être ceux qui dégénèrent d'abord. La distribution propre à chaque maladie pourrait être le fruit d'interactions protéine-protéine spécifiques ou du patron d'expression du gène muté.

Conclusion

NOUVEL EFFET FONDATEUR CANADIEN-FRANÇAIS

La description de ce nouvel effet fondateur canadien-français contribue à enrichir la compréhension clinique de l'AOA2. En effet, il s'agit de la plus grande cohorte régionale jamais décrite de cette maladie et de la seule étude publiée jusqu'à maintenant qui en présente l'évolution et établit qu'il ne semble pas y avoir de modification importante du phénotype en fonction des mutations présentes.

Par ailleurs, cette ataxie à transmission autosomique récessive représente probablement une des plus fréquentes au Québec après l'ataxie de Friedreich, SACS et l'ataxie cérébelleuse pure de Beauce. Son identification devrait aider les cliniciens à poser un diagnostic chez les patients canadiens-français souffrant d'une ataxie récessive. Suite à cette étude, nous espérons que les neurologues québécois incluent le dosage de l'alpha-fœtoprotéine sérique comme test de dépistage dans leur évaluation des patients ataxiques.

L'identification de quatre mutations dans le gène *senataxin* devrait nous aider à offrir aux familles un meilleur conseil génétique. Pour l'instant, nos connaissances limitées des fonctions du gène ne nous permettent malheureusement pas d'envisager un traitement pour cette maladie neurodégénérative mais nous pouvons espérer que des études fonctionnelles plus approfondies nous permettront d'y arriver.

Sources documentaires

1. Barbeau A. The Quebec Cooperative Study of Friedreich's Ataxia: 1974-1984 - 10 years of research. *Can J Neurol Sci.* 1984;11:646-660
2. Bouchard JP, Bouchard R. Study of a family with progressive ataxia, tremor and severe distal amyotrophy. *Can J Neurol Sci.* 1980;7:345-349
3. Manto MU, Pandolfo M. The Cerebellum and its Disorders. First ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2002:589
4. Barbeau A. Distribution of ataxia in Quebec. *Proceedings of the International Symposium on Spinocerebellar Degenerations.* 1978:121-142
5. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol.* 1993;61:1-14
6. Rosa A, Ashizawa T. Genetic ataxia. *Neurol Clin N Am.* 2002;20:727-757
7. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:641-655
8. Peyronnard JM, Lapointe L, Bouchard JP et al. Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1976;3:313-317

9. Oppenheimer DR. Brain lesions in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1979;6:173-176
10. Lamarche JB, Lemieux B, Lieu HB. The neuropathology of "typical" Friedreich's ataxia in Quebec. *Can J Neurol Sci.* 1984;11:592-600
11. Montermini L, Richter A, Morgan K et al. Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol.* 1997;41:675-682
12. Bouchard JP, Richter A, Mathieu J et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neuromuscul Disord.* 1998;8:474-479
13. Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Can J Neurol Sci.* 1978;5:61-69
14. Engert JC, Berube P, Mercier J et al. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Quebec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nat Genet.* 2000;24:120-125

15. Gucuyener K, Ozgul K, Paternotte C et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in two unrelated Turkish families. *Neuropediatrics*. 2001;32:142-146
16. El Euch-Fayache G, Lalani I, Amouri R et al. Phenotypic features and genetic findings in saccin-related autosomal recessive ataxia in Tunisia. *Arch Neurol*. 2003;60:982-988
17. Grieco GS, Malandrini A, Comanducci G et al. Novel SACS mutations in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay type. *Neurology*. 2004;62:103-106
18. Criscuolo C, Banfi S, Orio M et al. A novel mutation in SACS gene in a family from southern Italy. *Neurology*. 2004;62:100-102
19. Ogawa T, Takiyama Y, Sakoe K et al. Identification of a SACS gene missense mutation in ARSACS. *Neurology*. 2004;62:107-109
20. Dupré N, Bouchard J, Verreault S et al. Recessive ataxia of the Beauce, a form of hereditary ataxia of pure cerebellar type. *Abrégé, Fellow's Day, Université McGill*. 2002

21. Aicardi J, Andermann E, Andermann F, Morcos R, Ghanem Q, Fukuyama Y, Awaya Y, Moe P. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol*. 1988;24:497-502
22. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain*. 2003;126:2761-2772
23. Takashima H, Boerkoel CF, John J et al. Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet*. 2002;32:267-272
24. Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:217-247
25. Perutz MF. Glutamine repeats and inherited neurodegenerative diseases: molecular aspects. *Curr Opin Struct Biol*. 1996;6:848-858
26. Sisodia SS. Nuclear inclusions in glutamine repeat disorders: are they pernicious, coincidental, or beneficial? *Cell*. 1998;95:1-4
27. La Spada AR, Taylor JP. Polyglutamines placed into context. *Neuron*. 2003;38:681-

28. Campuzano V, Montermini L, Molto MD et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271:1423-1427
29. Cossee M, Campuzano V, Koutnikova H et al. Frataxin fracas. *Nat Genet*. 1997;15:337-338
30. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*. 1996;59:554-560
31. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1771-1780
32. Gerber J, Muhlenhoff U, Lill R. An interaction between frataxin and Isu1/Nfs1 that is crucial for Fe/S cluster synthesis on Isu1. *EMBO Rep*. 2003;4:906-911
33. Ouahchi K, Arita M, Kayden H et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet*. 1995;9:141-145

34. Herrera E, Barbas C. Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J Physiol Biochem.* 2001;57:43-56
35. Gordon N. Hereditary vitamin-E deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:133-135
36. Sharp D, Blinderman L, Combs KA et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinaemia. *Nature.* 1993;365:65-69
37. Barzilai A, Yamamoto K. DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair (Amst).* 2004;3:1109-1115
38. Barzilai A, Rotman G, Shiloh Y. ATM deficiency and oxidative stress: a new dimension of defective response to DNA damage. *DNA Repair (Amst).* 2002;1:3-25
39. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995;268:1749-1753
40. Rotman G, Shiloh Y. ATM: from gene to function. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1555-1563

41. Uziel T, Lerenthal Y, Moyal L et al. Requirement of the MRN complex for ATM activation by DNA damage. *Embo J.* 2003;22:5612-5621
42. Stewart GS, Maser RS, Stankovic T et al. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell.* 1999;99:577-587
43. Carney JP, Maser RS, Olivares H et al. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell.* 1998;93:477-486
44. Ishiguro T, Taketa K, Gatti RA. Tissue of origin of elevated alpha-fetoprotein in ataxia-telangiectasia. *Dis Markers.* 1986;4:293-297
45. Yamashita T, Nakane A, Watanabe T et al. Evidence that alpha-fetoprotein suppresses the immunological function in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;201:1154-1159
46. Caldecott KW. DNA single-strand break repair and spinocerebellar ataxia. *Cell.* 2003;112:7-10

47. Inamdar KV, Pouliot JJ, Zhou T et al. Conversion of phosphoglycolate to phosphate termini on 3' overhangs of DNA double strand breaks by the human tyrosyl-DNA phosphodiesterase hTdp1. *J Biol Chem.* 2002;277:27162-27168
48. Date H, Onodera O, Tanaka H et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat Genet.* 2001;29:184-188
49. Moreira MC, Barbot C, Tachi N et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat Genet.* 2001;29:189-193
50. Gueven N, Becherel OJ, Kijas AW et al. Aprataxin, a novel protein that protects against genotoxic stress. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1081-1093
51. Moreira MC, Klur S, Watanabe M et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet.* 2004;36:225-227
52. Kim HD, Choe J, Seo YS. The sen1(+) gene of *Schizosaccharomyces pombe*, a homologue of budding yeast SEN1, encodes an RNA and DNA helicase. *Biochemistry.* 1999;38:14697-14710

53. Wang W, Czaplinski K, Rao Y, Peltz SW. The role of Upf proteins in modulating the translation read-through of nonsense-containing transcripts. *Embo J*. 2001;20:880-890
54. Sebastiani G, Durocher D, Gros P et al. Localization of the Catfl transcription factor gene to mouse chromosome 19. *Mamm Genome*. 1995;6:147-148
55. Herzog KH, Chong MJ, Kapsetaki M et al. Requirement for Atm in ionizing radiation-induced cell death in the developing central nervous system. *Science*. 1998;280:1089-1091
56. Ghez C, Thach T. The Cerebellum. In: Jessell TM, ed. *Principles of Neural Science*. Fourth ed. New York: McGraw-Hill, 2000
57. Richard D, Orsal D. *Neurophysiologie: Organisation et fonctionnement du système nerveux*. 2e ed. Paris: Dunod, 2001
58. van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ et al. Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol*. 2004;61:257-261

59. Santoro L, De Michele G, Perretti A et al. Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:93-96
60. Wong V, Yu YL, Chan-Lui WY et al. Ataxia telangiectasia in Chinese children. A clinical and electrophysiological study. *Clin Neurol Neurosurg*. 1987;89:137-144
61. Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Electromyography and nerve conduction studies in Friedreich's ataxia and autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Can J Neurol Sci*. 1979;6:185-189
62. Sriver CR. Human genetics: lessons from Quebec populations. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:69-101
63. Gagnon A, Vézina H, Brais B. Histoire démographique et génétique du Québec. *Pour la science*. 2001:62-69
64. Brais B, Bouchard JP, Xie YG et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1998;18:164-167

65. Howard HC, Mount DB, Rochefort D et al. The K-Cl cotransporter KCC3 is mutant in a severe peripheral neuropathy associated with agenesis of the corpus callosum. *Nat Genet.* 2002;32:384-392
66. Grompe M, St-Louis M, Demers SI et al. A single mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in French Canadians with hereditary tyrosinemia type I. *N Engl J Med.* 1994;331:353-357
67. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Pechoux S et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain.* 2004;127:759-767
68. Sambrook J, Fritsch, E.F. and Maniatis, T. *Molecular cloning: a laboratory manual.* 2 ed ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory, 1989
69. Moreira MC, Barbot C, Tachi N et al. Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2001;68:501-508
70. Bomont P, Watanabe M, Gershoni-Barush R et al. Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33-

34, and with hearing impairment and optic atrophy to 6p21-23. *Eur J Hum Genet.*

2000;8:986-990

71. Nemeth AH, Bochukova E, Dunne E et al. Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1320-1326
72. Kong A, Gudbjartsson DF, Sainz J et al. A high-resolution recombination map of the human genome. *Nat Genet.* 2002;31:241-247
73. Schaffer AA, Gupta SK, Shriram K, Cottingham RW, Jr. Avoiding recomputation in linkage analysis. *Hum Hered.* 1994;44:225-237
74. Humphrey D, Kwiatkowska J, Henske EP et al. Cloning and evaluation of RALGDS as a candidate for the tuberous sclerosis gene TSC1. *Ann Hum Genet.* 1997;61 (Pt 4):299-305
75. Albright CF, Giddings BW, Liu J et al. Characterization of a guanine nucleotide dissociation stimulator for a ras-related GTPase. *Embo J.* 1993;12:339-347

76. Spaargaren M, Bischoff JR. Identification of the guanine nucleotide dissociation stimulator for Ral as a putative effector molecule of R-ras, H-ras, K-ras, and Rap. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:12609-12613
77. Zhu JJ, Qin Y, Zhao M et al. Ras and Rap control AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Cell*. 2002;110:443-455
78. Weinberg RA. Fewer and fewer oncogenes. *Cell*. 1982;30:3-4
79. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;1:1151-1155
80. Barbot C, Coutinho P, Choro R et al. Recessive Ataxia With Ocular Apraxia: Review of 22 Portuguese Patients. *Arch Neurol*. 2001;58:201-205
81. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology*. 2002;59:590-595
82. Watanabe M, Sugai Y, Concannon P et al. Familial spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, and elevated level of serum creatine kinase, gamma-globulin, and alpha-fetoprotein. *Ann Neurol*. 1998;44:265-269

83. Bourgeois S, Labuda D. Dynamic allele-specific oligonucleotide hybridization on solid support. *Anal Biochem.* 2004;324:309-311
84. Koeppen AH, Coutinho P, Barbot C. Ocular Apraxia in Recessive Ataxia. *Arch Neurol.* 2002;59:874-
85. Gatti RA. The inherited basis of human radiosensitivity. *Acta Oncol.* 2001;40:702-711
86. de Graaf AS, de Jong G, Kleijer WJ. An early-onset recessive cerebellar disorder with distal amyotrophy and, in two patients, gross myoclonia: a probable ataxia telangiectasia variant. *Clin Neurol Neurosurg.* 1995;97:1-7
87. McCabe DJ, Ryan F, Moore DP et al. Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical Friedreich's ataxia. *J Neurol.* 2000;247:346-355
88. Izatt L, Nemeth AH, Meesaq A et al. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia and peripheral neuropathy with raised alpha-fetoprotein. *J Neurol.* 2004;251:805-812

89. Winey M, Culbertson MR. Mutations affecting the tRNA-splicing endonuclease activity of *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 1988;118:609-617
90. Ursic D, Himmel KL, Gurley KA et al. The yeast SEN1 gene is required for the processing of diverse RNA classes. *Nucleic Acids Res*. 1997;25:4778-4785
91. Rasmussen TP, Culbertson MR. The putative nucleic acid helicase Sen1p is required for formation and stability of termini and for maximal rates of synthesis and levels of accumulation of small nucleolar RNAs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol*. 1998;18:6885-6896
92. Ursic D, DeMarini DJ, Culbertson MR. Inactivation of the yeast Sen1 protein affects the localization of nucleolar proteins. *Mol Gen Genet*. 1995;249:571-584
93. Chance PF, Rabin BA, Ryan SG et al. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet*. 1998;62:633-640
94. Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 1999;122 (Pt 8):1539-1550

95. Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia. *Mov Disord.* 1998;13:958-964
96. Pierrot-Deseilligny C, Amarenco P, Rouillet E, Marteau R. Vermal infarct with pursuit eye movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:519-521
97. Deutsch HF. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein. *Adv Cancer Res.* 1991;56:253-312
98. Labdenne P, Heikinheimo M. Clinical use of tumor markers in childhood malignancies. *Ann Med.* 2002;34:316-323
99. Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet.* 2004;74:1128-1135



Appendices



1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette
2-530-1-0 : M.Sc. Sciences neurologiques

2. Description de l'article

Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy
Antoine Duquette, MD, Katel Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin,
Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc
Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD,
FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

Soumis pour publication à Annals of Neurology.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.

B. BRAIS

Coauteur

04-11-27

Date

ANIK ST-DENIS

Coauteur

04-11-27

Date

MARIE-JOSÉE DICAIRE

Coauteur

2004-11-27

Date

LINA LOISEL

Coauteur

2004-11-27

Date

Katel Roddier

Coauteur

2004-11-27

Date

Coauteur

Signature

Date

1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette

2-530-1-0 : M.Sc. Sciences neurologiques

2. Description de l'article


Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy

Antoine Duquette, MD, Katel Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin, Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD, FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

Soumis pour publication à Annals of Neurology.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.

<u>JULIAMCNABB-BALTAR</u>		<u>1-01-05</u>
Coauteur		Date

_____	_____	_____
Coauteur	Signature	Date

_____	_____	_____
Coauteur	Signature	Date

_____	_____	_____
Coauteur	Signature	Date

_____	_____	_____
Coauteur	Signature	Date

_____	_____	_____
Coauteur	Signature	Date

1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette
2-530-1-0 : M.Sc. Sciences Neurologiques

2. Description de l'article

Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy
Antoine Duquette, MD, Karim Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin,
Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc
Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD,
FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

Soumis pour publication à *Annals of Neurology*.

3. Déclaration de tous les co-auteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.

Isabelle Gosselin

Coauteur

Signature

6 jan 05

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette
2-530-1-0 : M.Sc. Sciences neurologiques

2. Description de l'article

Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy
Antoine Duquette, MD, Katel Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin, Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD, FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

Soumis pour publication à Annals of Neurology.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

DAMIAN LABUDA

Coauteur

S

10/01/05
Date

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette

2-530-1-0 : M.Sc. Sciences neurologiques

2. Description de l'article

Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy

Antoine Duquette, MD, Katel Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin, Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD, FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

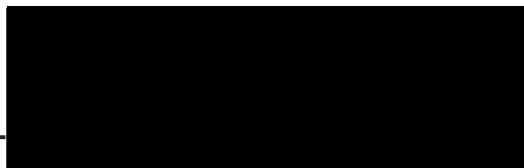
Soumis pour publication à Annals of Neurology.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.

Luc MARCHAND

Coauteur



04.12.02

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette
2-530-1-0 : M.Sc. Sciences neurologiques


2. Description de l'article

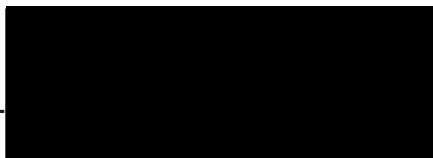
Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy
Antoine Duquette, MD, Katel Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin, Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD, FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

Soumis pour publication à Annals of Neurology.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.


Coauteur



10 Janvr 2005
Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

Coauteur

Signature

Date

1. Identification de l'étudiant et du programme

Antoine Duquette

2-530-1-0 : M.Sc. Sciences neurologiques

2. Description de l'article

Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy
Antoine Duquette, MD, Katel Roddier, BSc, Julia Mc Nabb-Baltar, Isabelle Gosselin,
Anik St-Denis, MSc, Marie-Josée Dicaire, BSc, Lina Loisel, Damian Labuda, PhD, Luc
Marchand, MD, FRCPC, Jean Mathieu, MD, FRCPC, Jean-Pierre Bouchard, MD,
FRCPC, et Bernard Brais, MD, MPhil, PhD

Soumis pour publication à Annals of Neurology.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Antoine Duquette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Ataxie cérébelleuse avec mutations dans le gène *senataxin* : un nouvel effet fondateur canadien-français.

JEAN-PIERRE BOUCHARD

Coauteur

12-JAN-2005
Date_____
Coauteur_____
Signature_____
Date_____
Coauteur_____
Signature_____
Date_____
Coauteur_____
Signature_____
Date_____
Coauteur_____
Signature_____
Date_____
Coauteur_____
Signature_____
Date

